

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Zoprax 20 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Žuta, ovalna, bikonveksna, glatka, želučanootporna tableta dimenzija 8 mm x 5,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina:**

- simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest,
- dugotrajno liječenje i prevencija recidiva refluksnog ezofagitisa.

##### **Odrasli:**

- prevencija gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) u rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje takvim lijekovima (vidjeti dio 4.4.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina*

##### **Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest**

Preporučena doza je jedna Zoprax 20 mg tableta na dan.

Poboljšanje simptoma općenito se postiže za 2-4 tjedna. Ukoliko se za 4 tjedna ne postigne željeni učinak, liječenje se može produljiti još 4 tjedna.

Kada se simptomi povuku, njihovo ponovno pojavljivanje može se kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno, prema potrebi („on-demand“). Povratak na redovitu terapiju opravdan je ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može postići uzimanjem lijeka prema potrebi.

##### **Dugotrajno liječenje i prevencija recidiva refluksnog ezofagitisa**

Za dugotrajno liječenje preporučena doza održavanja je jedna Zoprax 20 mg tableta na dan.

Doza se u slučaju recidiva može povećati na 40 mg dnevno. Za takve slučajeve postoje i Zoprax 40 mg tablete. Nakon izlječenja recidiva, doza se može ponovno smanjiti na 20 mg pantoprazola dnevno.

#### *Odrasli*

**Prevenција gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) u rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s takvim lijekovima**

Preporučena doza je jedna Zoprax 20 mg tableta na dan.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre dnevna doza pantoprazola ne smije prijeći 20 mg (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

#### *Starije osobe*

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Djeca mlađa od 12 godina*

Primjena pantoprazola ne preporuča se u djece mlađe od 12 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobnoj skupini.

#### Način primjene

Zoprax tablete ne smiju se žvakati niti lomiti, već ih treba progutati cijele s vodom, jedan sat prije obroka.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je redovito praćenje vrijednosti jetrenih enzima tijekom liječenja, posebice tijekom dugotrajne primjene. U slučaju porasta vrijednosti jetrenih enzima, liječenje pantoprazolom mora se prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

#### Istodobna primjena s NSAIL

Primjenu pantoprazola u prevenciji gastroduodenalnog ulkusa izazvanog neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) mora se ograničiti samo na bolesnike u kojih je potrebno kontinuirano liječenje tim lijekovima i u kojih postoji povećani rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Navedeni rizik mora se procijeniti na temelju individualnih čimbenika rizika, poput starije životne dobi (>65 godina), postojanja želučanog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava u anamnezi.

### Prisutnost alarmantnih simptoma

U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak tjelesne težine, opetovano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti moguća malignost, budući da liječenje pantoprazolom može ublažiti njene simptome i time odgoditi postavljanje dijagnoze.

Ako simptomi potraju unatoč primjerenom liječenju, bolesnika treba uputiti na daljnje pretrage.

### Istodobna primjena s atazanavirom

Istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.). Ukoliko se procijeni da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa) u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno.

### Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i drugi inhibitori sekrecije želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama B12 ili faktorima rizika koji uvjetuju smanjenu apsorpciju vitamina B12, ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

### Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja, posebno ako ono traje dulje od godine dana, bolesnici moraju biti pod redovitim nadzorom.

### Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Liječenje Zopraxom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *Clostridium difficile*.

### Hipomagnezija

Prijavljena je teška hipomagnezija u bolesnika koji su inhibitorima protonske pumpe, kao što je pantoprazol, bili liječeni kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike u kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagneziju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

### Rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako ih se primjenjuje u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka,

zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od prijeloma za 10-40%. Dio ovog povećanja može biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

#### Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Zoprax. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

#### Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje pantoprazolom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinak pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija bioraspoloživost ovisi o želučanom pH npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

#### Lijekovi za liječenje HIV-a (atazanavir)

Istodobna primjena atazanavira te drugih lijekova za liječenje HIV-a, čija je apsorpcija ovisna o pH, s inhibitorima protonske pumpe može dovesti do značajnog smanjenja bioraspoloživosti lijekova za liječenje HIV-a i utjecati na njihovu djelotvornost. Zato se ne preporučuje istodobna primjena inhibitora protonske pumpe s atazanavirom (vidjeti dio 4.4.).

#### Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježene interakcije pri istodobnoj primjeni fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a nakon istodobne primjene tih lijekova. Zbog toga se u bolesnika koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin) preporučuje kontrolirati protrombinsko vrijeme, odnosno INR, na početku, po završetku ili tijekom neredovite primjene pantoprazola.

#### Metotreksat

Prijavljeno je da se kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe u nekih bolesnika povećava razina metotreksata. Zbog toga

se u slučajevima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, kao na primjer kod karcinoma i psorijaze, treba voditi računa o mogućem privremenom prekidu terapije pantoprazolom.

#### Ostala ispitivanja o interakcijama

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri putem citokroma P450 enzimatskog sustava. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putovi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimatskim sustavom (kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, i oralna kontracepcijska sredstva koja sadrže levonorgestrel i etinilestradiol) nisu zabilježila klinički značajne interakcije.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam djelatnih tvari koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (primjerice kofein, teofilin), CYP2C9 (primjerice piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (primjerice metoprolol), CYP2E1 (primjerice etanol), te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nisu zabilježene interakcije pri istodobnoj primjeni s antacidima.

Ispitivanja interakcija su također provedena kod istodobne primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat. Pantoprazol se ne smije koristiti u trudnoći osim ako je to neophodno.

### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko u ljudi. Pri odlučivanju o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije pantoprazolom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije pantoprazolom za majku.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Mogu se javiti nuspojave poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

## **4.8. Nuspojave**

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja i glavobolja koje se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

U tablici u nastavku nuspojave pantoprazola su razvrstane po sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti

na temelju dostupnih podataka). Svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takve nuspojave navedene pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

<b>Učestalost</b>	<b>Česte</b>	<b>Manje česte</b>	<b>Rijetke</b>	<b>Vrlo rijetke</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Organski sustav</b>					
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija; Pancitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			Hiperlipidemije i povišenja lipida (triglicerida, kolesterola); Promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; Hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4.); Hipokalcemija povezana s hipomagnezemijom; Hipokalemija
<b>Psijatrijski poremećaji</b>		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; Konfuzija (osobito u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja; Omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
<b>Poremećaji oka</b>			Smetnje vida / Zamagljen vid		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	Dijareja; Mučnina/ povraćanje; Abdominalna distenzija i nadutost; Konstipacija; Suha usta; Bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis

<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, $\gamma$ -GT)	Povišenje bilirubina		Hepatoćelularno oštećenje; Žutica; Hepatoćelularno zatajenje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Izbijanje osipa / egzantem; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; Multififormni eritem; Fotoosjetljivost, Subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Fraktura kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgiya; Mialgiya		Spazam mišićne mase kao posljedica poremećaja ravnoteže elektrolita
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					Intersticijski nefritis (uz moguću progresiju do zatajenja bubrega)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			Ginekomastija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; Periferni edem		

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi predoziranja u ljudi nisu poznati.

Intravenska primjena pantoprazola u dozama do 240 mg tijekom 2 minute pokazala je dobru podnošljivost.

Kako se pantoprazol opsežno veže na proteine, ne dijalizira se lako.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, nema specifičnih preporuka za liječenje.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterpijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti; inhibitori protonske pumpe  
ATK oznaka: A02BC02

## Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira izlučivanje klorovodične kiseline specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica želuca.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima kanalikula parijetalnih stanica gdje inhibira enzim  $H^+ / K^+$ -ATP-azu (završnu fazu stvaranja klorovodične kiseline u želucu). Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalno i stimulirano lučenje kiseline.

U većine bolesnika simptomi nestaju unutar 2 tjedna liječenja.

Kao i kod primjene drugih inhibitora protonske pumpe te antagonista  $H_2$  receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalno od razine staničnih receptora, može inhibirati lučenje klorovodične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak pri oralnoj i intravenskoj primjeni.

## Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natašte povećavaju se pri primjeni pantoprazola. Kod kratkotrajne primjene, vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale.

Tijekom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo izrazito povećanje javlja se samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga, u manjem broju slučajeva tijekom dugoročne terapije uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipičnih hiperplazija) ili karcinoida želuca, koji su zabilježeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.), nije zabilježeno u ljudi.

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama, utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (duljeg od jedne godine) na endokrine parametre štitnjače ne može se sa sigurnošću isključiti.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi već nakon jednokratne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu, od 1-1,5  $\mu\text{g/ml}$  u prosjeku, postiže se oko 2 do 2,5 sata nakon primjene i ta se vrijednost ne mijenja nakon višestruke primjene.

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednokratne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10-80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Apsolutna bioraspoloživost pantoprazola iz tablete iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu i stoga na bioraspoloživost. Istodobnim uzimanjem hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije ( $t_{lag}$ ).

### Distribucija

Vežanje pantoprazola za proteine seruma iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 l/kg.

### Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vežanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulje od onog pantoprazola.

### Osobitosti pojedinih skupina bolesnika

#### *Spori metabolizatori*

Oko 3% euroljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima te ih nazivamo sporim metabolizatorima. U tih pojedinaca se metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon davanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) je bila otprilike 6 puta veća u sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog utjecaja na doziranje pantoprazola.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i bolesnike na dijalizi) ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Samo se vrlo male količine pantoprazola mogu dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme (2-3 h), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Iako se u bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 3 do 6 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,3 u odnosu na zdrave ispitanike.

### *Stariji bolesnici*

Blago povećanje AUC-a i  $C_{max}$  u starijih zdravih ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike također nije klinički značajno.

### *Pedijatrijska populacija*

Nakon jednokratne oralne primjene pantoprazola u dozi od 20 ili 40 mg u djece u dobi od 5 do 16 godina, vrijednosti AUC-a i  $C_{max}$  bile su u rasponu koji odgovara vrijednostima u odraslih. Nakon jednokratne intravenske primjene pantoprazola u dozi od 0,8 ili 1,6 mg/kg u djece u dobi od 2-16 godina nije se uočila značajna povezanost klirensa pantoprazola i dobi ili tjelesne težine djeteta. Vrijednosti AUC-a i volumena distribucije su bili u skladu s vrijednostima u odraslih.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju rezultata konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Dodatno, otkriveni su i papilomi skvamoznih stanica u predželucu štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do stvaranja karcinoida želuca detaljno je ispitan te je zaključeno da se radi o sekundarnoj reakciji na izrazito povišene razine gastrina u serumu štakora tijekom dugotrajne primjene visokih doza lijeka.

Tijekom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je i povećan broj tumora jetre u štakora i u ženki miševa što je objašnjeno kao posljedica obilnog metaboliziranja pantoprazola u jetri. Blago povećanje neoplastičnih promjena štitnjače zabilježeno je u skupini štakora koji su primali najveću ispitivanu dozu (200 mg/kg). Pojava takvih neoplazmi povezana je s promjenama koje uzrokuje pantoprazol u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Budući da je terapijska doza u ljudi niska, štetni učinak na štitnjaču se ne očekuje.

U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, pri dozama većima od 5mg/kg, opaženi su znakovi blage fetotoksičnosti. Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak.

Prolaz lijeka kroz placentu ispitivan je na štakorima te se pokazalo da se povećava u kasnijim fazama gestacije. Tako je koncentracija pantoprazola u fetusu povećana neposredno prije rođenja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra:*

- natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
- manitol

- celuloza, mikrokristalična
- karmelozanatrij, umrežena
- magnezijev stearat.

*Ovojnica:*

- hipromeloza
- trietilcitrat
- natrijev škroboglikolat, vrst A
- metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30% raspršina
- željezov oksid, žuti (E172)
- voda, pročišćena.

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 želučanootpornih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.  
56 želučanootpornih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-817038719

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2010.  
Datum posljednje obnove: 28. studenoga 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Lipanj, 2020.