

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zipantola

20 mg

gastrorezistentna tableta

*pantoprazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazol - natrij seskvihidrata.

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta

Zipantola od 20 mg su žute, ovalne, bikonveksne, glatke tablete, dijametra 8mm x 5,5mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1.Terapijske indikacije

Zipantola je indikovana za primjenu kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina za:

- simptomatsku gastroezofagealnu refluksnu bolest
- dugotrajno liječenje i profilaksu recidiva refluksnog ezofagitisa.

Zipantola je indikovana za primjenu kod odraslih za:

- prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR-ima (vidjeti dio 4.4).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

*Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina*

##### Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Preporučena doza je jedna tableta Zipantole 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za dvije do četiri nedelje. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeće četiri nedelje terapije. Kad se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolisati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno prema potrebi. Povratak na kontinuiranu terapiju se može razmotriti ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

##### Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajno liječenja preporučena doza održavanja je jedna tableta Zipantole 20 mg dnevno, što se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ukoliko dođe do recidiva. Za takve slučajevе postoji i Zipantola 40 mg. Nakon saniranja recidiva doza se ponovno može smanjiti na Zipantola 20 mg tablete.

*Odrasli*

Prevencija gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje sa NSAR-ima.

Preporučena doza je jedna tableta Zipantole 20 mg dnevno.

##### *Oštećenje jetre*

Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre doza ne treba preći 20 mg pantoprazola na dan (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Zipantola se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobroj skupini (vidjeti dio 5.2).

### Način primjene

Oralna primjena.

Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i mora ih se progutati čitave s vodom, jedan sat prije obroka.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre moraju se, tokom liječenja pantoprazolom, redovno pratiti jetreni enzimi, naročito kod dugotrajne primjene. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje se treba prekinuti (vidjeti dio 4.2).

#### *Istovremena primjena sa NSAR*

Primjena pantoprazola 20 mg za prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) se mora ograničiti samo na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje sa NSAR, a imaju povećani rizik razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik se mora procijeniti na temelju individualnih faktora rizika, poput starije životne dobi (>65 godina), anamneze gastričkog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta.

#### *Maligne bolesti želuca*

Odgovor simtoma na pantoprazol može prikriti simptome maligne bolesti želuca i odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nemamjerni gubitak težine, ponavljano povraćanje, disfagija, hematemiza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti moguća malignost.

Ako simptomi potraju uprkos primjerenom liječenju, bolesnika treba uputiti na dalje pretrage.

#### *Istovremena primjena s inhibitorima HIV proteaze*

Zbog značajnog smanjenja njihove biološke raspoloživosti, istovremena primjena pantoprazola se ne preporučuje s inhibitorima HIV proteaze kao što je atazanavir, za koje apsorpcija ovisi o pH (vidjeti dio 4.5).

#### *Uticaj na apsorpciju vitamina B12*

Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili ahlorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihami ili povećanim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajanj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

#### *Dugotrajno liječenje*

Bolesnici na dugotrajanj terapiji, naročito dužoj od godine dana, moraju biti pod redovnim nadzorom.

#### *Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama*

Liječenje pantoprazolom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *C. difficile*.

#### *Hipomagnezemija*

Prijavljena je teška hipomagnezemija kod 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 hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, nesvjestica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Kod većine pogodjenih bolesnika, hipomagnezemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajanj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istovremeno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), ljekari moraju razmotriti praćenje nivoa magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tokom liječenja.

### *Prelomi kostiju*

Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu neznatno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kičme, uglavnom kod starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opervacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog uticaja drugih faktora rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze treba da dobiju njegu u skladu s važećim kliničkim smjernicama, te imati primijeren unos vitamina D i kalcija.

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

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

### *Interferencija s laboratorijskim testovima*

Povišen nivo kromogramina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Zipantolom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerena razine CgA (vidjeti dio 5.1). Ako se nivoi CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerena, mjereno treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

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

### *Lijekovi sa farmakokinetički pH-ovisnoj apsorpciji*

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost zavisna od želučanog pH, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i dugih lijekova kao što je erlotinib.

### *Inhibitori HIV proteaza*

Istovremena primjena pantoprazola se ne preporučuje s inhibitorima HIV proteaze kao što je atazanavir, za koje apsorpcija ovisi o pH, zbog značajnog smanjenja njihove biološke raspoloživosti (vidjeti dio 4.4).

Ukoliko je primjena inhibitora HIV proteaza sa inhibitorima protonske pumpe neizbjježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor (na primjer koncentracija virusa). Dnevna doza pantoprazola od 20 mg se ne smije prekoračiti. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaza.

### *Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)*

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježene interakcije kod istovremene primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet je zabilježeno nekoliko izolovanih slučajeva promjene INR-a nakon istovremene primjene tih lijekova. Zbog toga se kod bolesnika koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin), preporučuje nakon početka, završetka ili tokom neredovne primjene pantoprazola, kontrolisati protrombinsko vrijeme, odnosno INR.

### *Metotreksat*

Istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može kod nekih bolesnika povećati nivo metotreksata. Zbog toga se u uslovima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

### *Ostala ispitivanja interakcija*

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimatskog sistema. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimatskim sistemom (kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol) nisu zabilježila klinički značajne interakcije.

Interakcije pantoprazola s lijekovima ili spojevima koji se takođe metaboliziraju istim enzimatskim sistemom, se ne mogu isključiti.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (na primjer kofein, teofilin), CYP2C9 (na primjer piroksikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (na primjer metoprolol), CYP2E1 (na primjer etanol) te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nisu zabilježene interakcije tokom istovremene primjene antacida.

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

*Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19:*

Inhibitori CYP2C19 kao što je fluvoksamin mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazola. Može se razmotriti smanjenje doze kod pacijenata koji se dugo liječe visokim dozama pantoprazola ili kod pacijenata sa oštećnjem jetre.

Induktori enzima, koji djeluju na CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i Gospina trava (Hypericum perforatum) mogu smanjiti plazmatske koncentracije inhibitora protonске pumpe koji se metaboliziraju ovim enzimatskim sistemima.

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

##### Trudnoća

Umjerena količina podataka ispitivanja na trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoće) ne pokazuju malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost pantoprazola. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je da se izbjegne korištenje pantoprazola tokom trudnoće.

##### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko kod ljudi, ali je izlučivanje prijavljeno. Rizik za novorođenčan/dojenčad ne može biti isključen. Zbog toga, pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi terapije lijekom Zipantola mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Zipantola za majku.

##### Plodnost

Nije bilo dokaza o smanjenju plodnosti nakon primjene pantoprazola u studijama na životinjama (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Pantoprazol nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se javiti neželjene reakcije poput nesvjestice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa mašinama.

#### **4.8. Neželjene reakcije**

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti neželjene reakcije. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su dijareja i glavobolja, koje se javljaju kod otprilike 1% bolesnika.

U tabeli u nastavku, neželjene reakcije pantoprazola su razvrstane po sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Svim neželjenim reakcijama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takve neželjene reakcije navedene pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su poredane u padajućem nizu prema stepenu ozbiljnosti.

**Tabela 1. Neželjene reakcije pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet**

Učestalost Organski sistem	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povećanje nivoa lipida (triglicerida, holesterola); promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4); hipokalcemija <sup>(1)</sup> ; hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorientisano st (i pogoršanje iste)	Halucinacije; konfuzija (posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; nesvjestica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			Poremećaji vida / zamagljen vid		
Poremećaji probavnog sistema	Polipi žlijezda fundusa (benigni)	Dijareja, mučnina / povraćanje; abdominalna napetost i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	Porast nivoa bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa / egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellow sindrom; Erythema multiforme; fotoosjetljivost; subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Frakturna kuka, zapešća ili kičme (vidjeti dio 4.4)	Artralgija; mialgija		Mišićni spazam <sup>(2)</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijski nefritis (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		

<sup>1</sup> Hipokalcemija povezana sa hipomagnezemijom

<sup>2</sup> Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

#### *Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije*

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi predoziranja kod čovjeka nisu poznati.

Doze do 240 mg primijenjene su intravenski tokom dvije minute i podnošljivost je bila dobra. 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**

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe

ATC oznaka: A02BC02

### Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stаница inhibira izlučivanje hlorovodične kiseline u želucu.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uslovima u parijetalnim stanicama, gdje inhibira enzim H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup>-ATP-azu, odnosno završnu fazu produkcije hlorovodične kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvata i bazalnu i stimulisano sekreciju kiseline. Kod većine bolesnika nestanak simptoma se postiže unutar dvije nedjelje liječenja.

Kao i liječenje s drugim inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H<sub>2</sub> receptora, liječenje s pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se nivo gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalno od nivoa staničnih receptora, može inhibirati lučenje hlorovodične kiseline nezavisno o stimulaciji drugim supstancama (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

### Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina na tašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tokom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo pretjerano povećanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga je u malom broju slučajeva tokom dugoročne terapije uočeno blago do umjeroeno povećanje broja specifičnih endokrinskih stаница u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričkih karcinoida kakvi su utvrđeni u eksperimentima na životnjama (vidjeti dio 5.3) nije zabilježeno kod ljudi.

Uticaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (dužeg od godine dana) na endokrine parametre štitnjače, prema rezultatima ispitivanja na životnjama, ne može se u potpunosti isključiti.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tokom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišen nivo 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 nedjelje prije mjerjenja CgA. Time se omogućuje da se nivoi CgA koji mogu biti lažno povišeni nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 1-1,5 µg/ml prosječno se postiže oko 2 do 2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon uzastopnog uzimanja.

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

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu i stoga na bioraspoloživost. Istovremenim uzimanjem hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije (tlag).

### Distribucija

Vezanje 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. Ostali 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 odgodene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja 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 duži od onog pantoprazola.

## Posebne populacije

### *Spori metabolizatori*

Oko 3% evropljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo sporim metabolizatorima. Kod 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 kod sporih metabolizatora nego kod ispitnika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog uticaja na doziranje pantoprazola.

### *Oštećenje bubrega*

Kod primjene pantoprazola kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi) ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i kod zdravih ispitnika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjerenouroduženo poluvrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije.

### *Oštećenje jetre*

Iako se kod 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 ispitnike.

### *Starije osobe*

Manje povećanje AUC i  $C_{max}$  kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe nije klinički značajno.

### *Pedijatrijska populacija*

Nakon uzimanja jedne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola kod djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i  $C_{max}$  su bili u granicama vrijednosti kao i kod odraslih. Nakon intravenske primjene jedne doze od 0.8 ili 1.6 mg/kg pantoprazola kod djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobijenim kod odraslih.

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

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

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumske razine gastrina koje se javlja kod štakora pri hroničnoj primjeni visokih doza. Tokom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima primjećen je povećan broj tumora jetre kod štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.

U skupini štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg) primjećen je blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači. Pojava takvih neoplazmi povezana je s pantoprazolom izazvanim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, štetni učinak na štitnjaču se ne očekuje.

U peri- postnatalnom reproduktivnom ispitivanju kod štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti kod potomstva (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima ( $C_{max}$ ) približno 2x većim od kliničke izloženosti kod ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je težina tokom razdoblja oporavka bez primjene lijeka pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena je samo kod mладunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), za koje je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri- postnatalnom ispitivanju kod štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u poređenju s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju.

Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak.

Prodiranje kroz placentu je istraživano na štakorima i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga neposredno prije rođenja kod fetusa raste koncentracija pantoprazola.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### Jezgra tablete

Manitol

Magnezijum stearat

Dinatrijum fosfat

Mikrokristalna celuloza

Kroskarmeloza natrijum

natrijum škrob glikolat (tip A).

#### Film-ovojnica

Željezo oksid, žuti.

#### Gastrorezistentna ovojnica

Metakrilna kiselina-etylakrilat kopolimer (1:1)

triethyl citrat

hipromeloza.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3. Rok trajanja**

36 mjeseci

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakovanju pri temperaturi do 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)**

28 (2x14) gastrorezistentnih tableta u blisteru (Al/Al).

### **6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

## **7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)**

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

## **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska  
i

Teva Pharma S.L.U.

Polígono Industrial Malpica c/C no. 4, Zaragoza, Španija

## **8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

## **9. Datum i broj dozvole za stavljanje lijeka u promet**

04-07.3-2-11862/20 od 20.01.2022. godine

## **Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**

Januar, 2022.