

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ZOLTEX 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.

ZOLTEX 20 mg tablete su žute boje, duljine oko 9 mm, širine oko 5 mm te debljine oko 3 mm, glatke površine, ovalnog oblika, bikonveksne tablete obložene sa želučanootpornom ovojnicom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

ZOLTEX je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi iznad 12 godina za:

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

ZOLTEX je indiciran za primjenu u odraslih za:

- prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje NSAIL-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 ZOLTEX 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za dva do četiri tjedna. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeća četiri tjedna terapije. Kad se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno prema potrebi („*on-demand*“). Povratak na redovitu terapiju je opravdan ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

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

Za dugotrajno liječenje preporučena doza održavanja je jedna tableta ZOLTEX 20 mg dnevno, što se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ukoliko dođe do recidiva. Za takve slučajeve postoji i ZOLTEX 40 mg. Nakon saniranja recidiva doza se ponovno može smanjiti na 20 mg pantoprazola.

### *Odrasli*

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje NSAIL-ima

Preporučena doza je jedna tableta lijeka ZOLTEX 20 mg dnevno.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost pantoprazola u djece u dobi do 12 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

### Način primjene

Kroz usta. Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i mora ih se progutati čitave 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*

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se tijekom liječenja pantoprazolom redovito pratiti jetrene enzime, naročito kod dugotrajne primjene. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

### *Kombinirano liječenje*

U slučaju kombiniranog liječenja potrebno je pridržavati se sažetka opisa svojstava lijeka odgovarajućih lijekova.

### *Istodobna primjena s NSAIL*

Primjena lijeka pantoprazol za prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) mora se ograničiti samo na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje sa NSAIL, a imaju povećani rizik razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik se mora procijeniti na temelju individualnih čimbenika rizika, poput visoke životne dobi (>65 godina), anamneze gastričkog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta.

### *Maligniteti želuca*

Simptomatski odgovor na pantoprazol može prikriti simptome raka želuca i može odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine,

opetovano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti moguća malignost.

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

#### *Istodobna primjena s inhibitorima HIV proteaze*

Istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze poput atazanavira ili nelfinavira čija je apsorpcija ovisna o pH se ne preporučuje, zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti tih lijekova (vidjeti dio 4.5.). Ukoliko se procijeni da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa). Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno. Možda je potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

#### *Utjecaj na apsorpciju vitamina B12*

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

#### *Dugotrajno liječenje*

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji, naročito duljoj od godine dana, 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 lijekom pantoprazolom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *C. difficile*.

#### *Hipomagnezija*

U rijetkim slučajevima 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. Hipomagnezija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8.). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezija (i hipomagnezija povezana s hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod 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 se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture 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 frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu 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.

#### *Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)*

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*,

*DRESS*) povezane s liječenjem pantoprazolom, a koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pomno pratiti na moguću pojavu istih.

U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti zamjenske terapijske opcije.

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

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 pantoprazol. 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 lijekom pantoprazol 20 mg tablete 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.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimatskog sustava. 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 sustavom (kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etilenestradiol) 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 tijekom istodobne primjene antacida.

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

#### *Učinak pantoprazola na druge lijekove*

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

#### *Inhibitori HIV proteaze*

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o pH, poput atazanavira ili nelfinavira, zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti lijekova za liječenje HIV-a i utjecati na njihovu djelotvornost (vidjeti dio 4.4.).

#### Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

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

#### Metotreksat

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

#### Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama

U bolesnika koji su primali pantoprazol zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u nekim probirnim pretragama urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrđne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

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

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Pantoprazol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pantoprazolom.

#### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeko. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom pantoprazol uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije zabilježeno smanjenje plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti dio 5.3.)

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

Pantoprazol umjereno utječe 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.

U tablici u nastavku nuspojave pantoprazola razvrstane su 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 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

Učestalost / Organski sustav	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznata učestalost
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Agranulocitoza	Trombocitopenija, leukopenija; pancitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			Hiperlipidemije i povećanje razine lipida (triglicerida, kolesterola); promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4.); hipokalcemija <sup>(1)</sup> hipokalemija <sup>(1)</sup>
<b>Psijijatrijski poremećaji</b>		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; konfuzija (posebno 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 / zamućen vid		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	Dijareja, mučnina/ povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, $\gamma$ -GT)	Povišenje bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje

Učestalost / Organski sustav	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa/egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN); reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); Erythema multiforme; fotoosjetljivost; subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgija; mialgija		Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

(1) Hipokalcemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezije (vidjeti dio 4.4.)

#### 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 kod čovjeka nisu poznati.

Doze do 240 mg primijenjene su intravenski tijekom 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: lijekovi za poremećaje kiselosti; inhibitori protonske pumpe, ATK oznaka: A02BC02.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 14 - 05 - 2026 O D O B R E N O</p>
---

### Mehanizam djelovanja

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

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama, gdje inhibira enzim  $H^+/K^+$ -ATP-azu, odnosno završnu fazu produkcije klorovodične kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika nestanak simptoma se postiže unutar dva tjedna liječenja.

Kao i liječenje s drugim inhibitorima protonske pumpe i antagonistima  $H_2$  receptora, liječenje s 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 bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

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.

### 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. Tijekom 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 tijekom dugoročne terapije uočeno blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričkih karcinoida kakvi su utvrđeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.) nije zabilježeno kod ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (duljeg od godine dana) na endokrine parametre štitnjače, prema rezultatima ispitivanja na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 1–1,5  $\mu\text{g/ml}$  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 jednokratne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, farmakokinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primjene. Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na AUC i maksimalnu koncentraciju u serumu, odnosno 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 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 eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulje od onog pantoprazola.

### Posebne populacije bolesnika

#### *Spori metabolizatori*

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

#### *Oštećenje funkcije 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 ispitanike.

#### *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 mg ili 40 mg pantoprazola u 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 mg/kg ili 1,6 mg/kg pantoprazola u 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 dobivenim u odraslih.

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

Neklinički 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 karcinoma je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumske razine gastrina koje se javlja u štakora pri kroničnoj primjeni visokih doza. Tijekom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen 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) primijećen 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 ispitivanju reproduktivne toksičnosti u štakora, dizajniranom u svrhu ocjene razvoja kostiju, znakovi toksičnosti kod potomaka (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i promjene u koštanim parametrima) zabilježeni su pri izloženostima ( $C_{max}$ ) približno 2x većima od kliničke izloženosti. Do kraja faze oporavka (bez primjene lijeka), koštani parametri (dužina kostiju i mineralizacija) bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna težina je pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost zabilježena je samo u mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), što je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za kliničku primjenu u trudnoći, tijekom dojenja i u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak niti zabilježeno smanjenje plodnosti. U ispitivanju prodiranja pantoprazola kroz placentu provedenom na štakorima 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 tvari**

#### Jezgra:

manitol (E421)  
krospovidon  
natrijev karbonat, bezvodni  
hidroksipropilceluloza  
kalcijev stearat

#### Ovojnica 1:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
propilenglikol

#### Ovojnica 2:

metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina  
trietilcitrat  
talk

### **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 (2x14) tableta u PA/Al/PVC//Al blisteru.

56 (4x14) tableta u PA/Al/PVC//Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

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

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-484192093

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

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. ožujka 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. svibnja 2026.

<b>H A L M E D</b>
14 - 05 - 2026
<b>ODOBRENO</b>