

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Pantoprazol Alkaloid 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.

Žučkaste, duguljaste, konveksne tablete dimenzija približno 8 mm duljine i 4,4 mm debljine.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Pantoprazol Alkaloid je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi iznad 12 godina za:

- liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti;
- dugotrajno liječenje i prevenciju recidiva refluksnog ezofagitisa.

Pantoprazol Alkaloid je indiciran u odraslih za:

- prevenciju gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) u rizičnih bolesnika u kojih 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 Pantoprazol Alkaloid 20 mg dnevno. Nestanak simptoma općenito se postiže za 2 do 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeća 4 tjedna liječenja. Nakon što se simptomi povuku, njihovo ponovno pojavljivanje može se kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno po potrebi ("on-demand"). U slučaju da se uzimanjem terapije po potrebi ne može održati zadovoljavajuća kontrola simptoma, može se razmotriti povratak na redovitu terapiju.

#### Dugotrajno liječenje i prevencija recidiva refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajno liječenje preporučena doza održavanja je jedna tableta Pantoprazol Alkaloid 20 mg dnevno, koja se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ako nastupi recidiv. Za takve slučajeve dostupan je Pantoprazol Alkaloid 40 mg. Nakon saniranja recidiva, doza se može ponovno smanjiti na 20 mg pantoprazola.

#### *Odrasli*

Prevencija gastrointestinalnih ulkusa uzrokovanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) u rizičnih bolesnika u kojih je potrebno kontinuirano liječenje s NSAIL-ima. Preporučena doza je jedna tableta Pantoprazol Alkaloid 20 mg dnevno.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primjena pantoprazola u djece mlađe od 12 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobnoj skupini (vidjeti dio 5.2).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Dnevna doza pantoprazola u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ne smije biti veća od 20 mg (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Stariji bolesnici*

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Pantoprazol Alkaloid 20 mg želučanootporne tablete ne smiju se žvakati niti lomiti, nego se moraju 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 tijekom liječenja pantoprazolom moraju se redovito pratiti razine jetrenih enzima, osobito u slučaju dugotrajne uporabe. U slučaju povišenja vrijednosti jetrenih enzima, liječenje pantoprazolom 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-ima

Uporaba Pantoprazola Alkaloid 20 mg u svrhu prevencije gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) mora biti ograničena samo na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje NSAIL-ima i u kojih postoji povećani rizik

od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik mora se procijeniti na temelju individualnih čimbenika rizika, npr. starija životna dob (>65 godina), želučani ili duodenalni ulkus ili krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava u anamnezi.

#### Prisutnost alarmantnih simptoma

U slučaju prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine, opetovano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) te kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti mogući malignitet, jer liječenje pantoprazolom može ublažiti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.

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 s čija je apsorpcija ovisna o pH se ne preporučuje, zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti tih lijekova (vidjeti dio 4.5). Ako 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 B<sub>12</sub>

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima, pantoprazol, kao i drugi lijekovi koji inhibiraju lučenje želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B<sub>12</sub> (cijanokobalamina) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. Ova se činjenica mora uzeti u obzir pri dugotrajnom liječenju bolesnika sa smanjenim zalihama vitamina B<sub>12</sub> ili povećanim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B<sub>12</sub> ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B<sub>12</sub>.

#### Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja, osobito kad ono traje dulje od 1 godine, bolesnici moraju biti pod redovitim liječničkim 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 pantoprazolom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. 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. Hipomagnezija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8.). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezija (i hipomagnezijemija 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 protonске 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 protonске 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 dobiti 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 opasane 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 (SCLE, engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*)

Inhibitori protonске 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 Alkaloid. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonске pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonске 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 Alkaloid 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 protonске pumpe.

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**

#### Učinak pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova

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.

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

Istodobna primjena atazanavira te drugih lijekova za liječenje HIV-a čija je apsorpcija ovisna o pH s inhibitorima protonске pumpe može dovesti do značajnog smanjenja bioraspoloživosti lijekova za liječenje HIV-a i utjecati na njihovu djelotvornost. Zato se ne preporučuje istodobna primjena inhibitora protonске pumpe s atazanavirom (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 u 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 u nekih bolesnika povisiti razinu metotreksata. Stoga u uvjetima 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 putem citokrom P450 enzimskog 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 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 s istodobno primijenjenim antacidima.

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

#### Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19, poput fluvoksamina, mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazolu. U bolesnika koji su dugotrajno liječeni visokim dozama pantoprazola ili u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre možda će trebati razmotriti smanjenje doze

#### 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 potvrdne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

### **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 za ljude 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 i kod ljudi. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi terapije pantoprazolom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja pantoprazolom za majku.

#### 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 pojaviti 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 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 iz 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	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Organski sustav</b>					
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Agranulocitoza	Leukopenija Trombocitopenija Pancitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			Hiperlipidemije i povišene razine lipida (triglicerida, kolesterola) Promijene u		Hiponatremija Hipomagnezija (vidjeti dio 4.4) Hipokalcemija povezana s hipomagnezijom

			tjelesnoj težini		Hipokalemija
<b>Psihijatrijski 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>		Povišene razine jetrenih enzima (transaminaza, $\gamma$ -GT)	Povišene razine bilirubina		Hepatocelularno oštećenje Žutica Hepatocelularno zatajenje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Pruritus, Osip/egzantem	Urtikarija Angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom Multiformni eritem Lyellov sindrom (TEN) Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Fotoosjetljivost Subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4)	Artralgija Mialgija		Mišićni spazam kao posljedica poremećaja 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	Povišena tjelesna temperatura 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 traži se 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.

Doze do 240 mg primijenjene intravenski tijekom 2 minute dobro su se podnosile. 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

#### Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira sekreciju kloridne kiseline u želucu specifičnim djelovanjem na protonsku pumpu parijetalnih stanica.

Pantoprazol u kiselim uvjetima prelazi u svoj aktivni oblik u parijetalnim stanicama, gdje inhibira enzim  $H^+/K^+$ -ATP-azu, tj., završnu fazu proizvodnje kloridne kiseline u želucu. Inhibicija ovisi o dozi i utječe i na bazalnu i na stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika simptomi nestaju unutar 2 tjedna liječenja.

Kao i drugi inhibitori protonske pumpe i antagonisti  $H_2$  receptora, pantoprazol uzrokuje smanjenje kiselosti u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećanje lučenja gastrina je reverzibilno. Kako se pantoprazol veže na enzime distalne razini staničnih receptora, može inhibirati sekreciju kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je isti bez obzira na to primjenjuje li se lijek peroralno 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

Tijekom liječenja pantoprazolom povećavaju se vrijednosti gastrina natašte. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normalnih vrijednosti. Tijekom dugotrajnog liječenja, razine gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Pretjerano povećanje razina, međutim, pojavljuje se samo u pojedinim slučajevima. Kao posljedica toga u malom broju slučajeva tijekom dugotrajne terapije uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosad provedenim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želučanih karcinoida kakvi su zabilježeni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3), nije zabilježeno u ljudi.

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

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon jednokratne oralne doze od 20 mg. Maksimalne koncentracije u serumu od 1-1,5 µg/ml postižu se u prosjeku oko 2-2,5 sata nakon primjene i te vrijednosti ostaju konstantne nakon ponovljene primjene.

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednokratne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Apsolutna bioraspoloživost pantoprazola iz tablete iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nije utjecalo na AUC i maksimalnu koncentraciju u serumu, pa samim time ni na bioraspoloživost. Istodobno uzimanje hrane povećava samo varijabilnost vremena početka apsorpcije ( $t_{lag}$ ).

#### Distribucija

Vežanje pantoprazola na bjelancevine seruma iznosi oko 98%. Volumen distribucije iznosi 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

Završno poluvrijeme eliminacije iznosi oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonsku pumpu

parijetalnih stanica, poluvrijeme eliminacije nije u korelaciji s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom izlučivanja želučane kiseline).

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

### Posebne populacije bolesnika

#### *Spori metabolizatori*

Oko 3% Europljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo sporim metabolizatorima. U tih se pojedinaca 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) bila je otprilike 6 puta veća u sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi povećale su se za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog utjecaja na doziranje pantoprazola.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno smanjivati dozu kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (uključujući bolesnike na dijalizi). Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme eliminacije pantoprazola je kratko. Samo se vrlo male količine pantoprazola mogu dijalizirati. Premda glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme eliminacije (2-3 sata), ekskrecija je i dalje brza te stoga ne dolazi do akumulacije.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Iako su u bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 3 do 6 sati, a vrijednosti AUC-a se povećavaju za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu povisuje se samo za faktor 1,3 u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

#### *Starije osobe*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Nakon uzimanja jedne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola u djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i  $C_{max}$  su bili u granicama vrijednosti kao i u odraslih. Nakon intravenske primjene jedne doze od 0,8 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 dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora, pronađene su neuroendokrine novotvorine. Osim toga, u jednom su ispitivanju pronađeni papilomi skvamoznih stanica u predželucu štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do stvaranja želučanih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na izrazito povišene razine gastrina u serumu štakora tijekom kronične primjene visokih doza. U

dvogodišnjem ispitivanju u glodavaca zabilježen je povećani broj tumora jetre u 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 tih novotvorina povezana je s promjenama koje uzrokuje pantoprazol u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Budući da je terapijska doza koja se primjenjuje u ljudi niska, ne očekuju se štetni učinci na štitnjaču.

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<sub>max</sub>) 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  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
natrijev karbonat, bezvodni  
kalcijev stearat  
voda, pročišćena

*Unutarnja ovojnica:*

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

*Vanjska/želučanootporna ovojnica:*

metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina  
polisorb 80  
natrijev laurilsulfat  
trietilcitrat  
voda, pročišćena

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2x14) želučanootpornih tableta u PCTFE/PE/PVC//Alu blisteru, u kutiji.

## **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**

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

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

HR-H-267297761

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

Datum prvog odobrenja: 10. listopada 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. siječnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. ožujka 2025.