

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ZONTOP

20 mg

gastrorezistentna tableta

*pantoprazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrija.

Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1. Popis pomoćnih supstanci

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.

Bež, ovalna, bikonveksna tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitisa

##### Odrasli:

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR (vidjeti poglavlje 4.4).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Preporučene doze:

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

*Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest*

Preporučena doza je jedna tableta Zontop 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za dvije do četiri sedmice. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeće četiri sedmice terapije.

Kad se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolisati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno prema potrebi ("on-demand"). Povratak na redovnu terapiju je opravdan 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 Zontop 20 mg dnevno, što se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ukoliko dođe do recidiva. Za takve slučajeve postoji i Zontop 40 mg. Nakon saniranja recidiva doza se ponovno može smanjiti na 20 mg pantoprazola.

##### Odrasli:

*Prevenција gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR.*

Preporučena doza je jedna tableta Zontopa 20 mg dnevno.

##### Posebne skupine:

*Oštećenje funkcije jetre*

Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba dati dnevnu dozu veću od 20 mg pantoprazola (vidjeti poglavlje 4.4).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagoditi dozu.

*Stariji bolesnici*

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagoditi dozu.

### *Djeca*

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

### Način primjene

Zontop 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 (vidi poglavlje 6.1).

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Istovremena primjena sa NSAR*

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

#### *Malignitet želuca*

Simptomatski odgovor na pantoprazol može da maskira simptome karcinoma želuca i može da odloži postavljanje dijagnoze

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

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

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

Istovremena primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti poglavlje 4.5). Ukoliko se procijeni da je istovremena 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 dozu od 20 mg pantoprazola dnevno.

#### *Uticaj 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 dužoj od godine dana, moraju biti pod redovnim 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 s Zontopom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

### *Hipomagnezemija*

Prijavljena je teška hipomagnezemija 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 hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmucao i može ga se previdjeti. U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija 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 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 periodički tokom liječenja.

### *Rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice*

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od fracture kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska 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 moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

### *Subakutni kutani eritemski lupus (SKEL)*

Inhibitori protonske pumpe su udruženi sa vrlo rijetkim slučajevima SKEL-a. Ako se lezije jave, naročito na dijelovima kože izloženim suncu i ako su praćene sa artralgijom, potrebno je da se pacijent što prije javi ljekaru koji će da razmotri prekid liječenja Zontopom. Nakon prethodnog liječenja sa inhibitorima protonske pumpe može da se poveća rizik od SKEL-a sa bilo kojim drugim inhibitorom protonske pumpe.

### Uticaj na laboratorijske testove

Povećana vrijednost Hromogranina A (CgA) može da utiče na analize neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjeglo ovo međudjelovanje, liječenje Pandevom bi se trebalo prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (pogledati dio 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina ne vrata na referentne vrijednosti nakon početog mjerenja, mjerenja je potrebno ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorima protonske pumpe.

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

### *Lijekovi sa pH-ovisnom farmakokinetikom apsorpcije*

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)*

Istovremena 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 uticati na njihovu efikasnost. Zato se ne preporučuje istovremena primjena inhibitora protonske pumpe s atazanavirom (vidjeti poglavlje 4.4). Ukoliko se smatra da je istovremena primjena inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pozorno kliničko praćanje (npr. titra virusa). Dnevna doza pantoprazola od 20 mg se ne treba prekoračiti. Može biti neophodno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

### *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 izoliranih 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*

Kod istovremene primjene visokih doza metotreksata (npr. 300mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljeni su slučajevi povećanja nivoa metotreksata u plazmi kod nekih pacijenata. Dakle, u slučajevima kad se koriste visoke doze metotreksata (npr. kod raka i psorijaze) potrebno je razmotriti mogućnost privremenog prestanka korištenja pantoprazola.

#### *Ostala ispitivanja o interakcijama*

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 etilenestradiol) nisu zabilježila klinički značajne interakcije.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih 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 tokom istovremenog davanja 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 indukuju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19, kao što je fluvoksamin, mogu da povećaju sistemsku izloženost pantoprazolu. Može se razmotriti smanjenje doze za pacijente na dugotrajnom liječenju sa visokim dozama pantoprazola ili kod onih sa oštećenjem jetre.

Induktori enzima koji djeluju na CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i kantaron, mogu da smanje koncentracije inhibitora protonske pumpe u plazmi, jer se metabolišu putem istih enzimskih sistema.

## **4.6. Trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Nema dostatnih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Zontop 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 nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije Zontopom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije Zontopom za majku.

### Plodnost

U studijama na životinjama ne postoje dokazi o oštećenju plodnosti nakon primjene pantoprazola (pogledati poglavlje 5.3).

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

Pantoprazol nema ili ima sasvim zanemarljiv uticaj na sposobnost vožnje i rukovanja sa mašinama. Mogu se javiti neželjeni efekti poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti poglavlje 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

#### 4.8. Neželjeni efekti

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti neželjene efekte. Najčešće prijavljeni neželjeni efekti su dijareja i glavobolja koje se javljaju kod otprilike 1% bolesnika.

U tabeli u nastavku neželjeni efekti pantoprazola su razvrstani po sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo česti ( $\geq 1/10$ ); česti ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česti ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetki ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetki ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Svim neželjenim efektima prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takvi neželjeni efekti navedeni pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjeni efekti su poredani u padajućem nizu prema stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjeni efekti pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u Promet

Učestalost	Česta	Manje česti	Rijetki	Vrlo rijetki	Nepoznati
Organski sistem					
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povišenje lipida (triglicerida, holesterola); promjene u tjelesnoj težini		Hiponatrijemija; hipomagnezemija (vidjeti poglavlje 4.4) hipokalijemija
Psijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentacija (i pogoršanje iste)	Halucinacije; konfuzija, posebno kod preisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, omaglica	Poremećaji okusa		Parestezije
Poremećaji oka			Smetnje vida/zamućen vid		

Poremećaji probavnog sistema	Glandularni polipi (benigni)	Dijareja, mučnina/povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija, suhoća usta; boli i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	Povišenje bilirubina		Oštećenje jetre; žutica; zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa/egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom; multififormni eritem; fotosjetljivost Subakutni kutani eritemski lupus (pogledati poglavlje 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti poglavlje 4.4)	Artalgija; mialgija		Mišićni spazam <sup>(2)</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom do bubrežne insuficijencije)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i opšte loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

<sup>1</sup> Hipokalcijemija udružena sa hipomagnezijemijom

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

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. 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 neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba) Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića 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 supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica 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 obuhvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. Kod većine bolesnika nestanak simptoma se postiže unutar dvije sedmice 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 distalne nivou staničnih receptora, može inhibirati lučenje hlorovodične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Efekat je jednak bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

#### *Farmakodinamički efekti*

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 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 eksperimentima na životinjama (vidjeti poglavlje 5.3) nije zabilježeno kod ljudi.

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

Za vrijeme liječenja sa antisekretornim lijekovima, gastrin u serumu se povećava kao odgovor na smanjenje sekrecije želučane kiseline. Takođe, CgA se povećava zbog smanjene želučane kiselosti.

Povećana CgA koncentracija može da djeluje na pretrage za neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni dokazi pokazuju da bi se inhibitori protonske pumpe trebali obustaviti u primjeni između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja koncentracije CgA. Ovo se radi da se omogući koncentraciji CgA, koja bi mogla biti lažno povišena nakon liječenja sa IPP, da se vrati u referentne vrijednosti.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### *Apsorpcija*

Pantoprazol se brzo apsorpira 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 jednostruke 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 (t<sub>lag</sub>).

### *Raspodjela*

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. 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 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 duži od onog pantoprazola.

## Posebne populacije

### *Posebnosti pojedinih skupina bolesnika*

#### *“Siromašni metabolizatori”*

Oko 3% euroljana 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 uticaja na doziranje pantoprazola.

#### *Smanjena bubrežna funkcija*

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 pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo poluvrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije.

#### *Smanjena jetrena funkcija*

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.

### *Starija populacija*

Manje povećanje AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe također nije klinički značajno.

### *Djeca*

Nakon uzimanja jedne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola u djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i Cmax su bili u granicama vrijednosti kao i kod 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 dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendocrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica.

Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastičkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumskog nivoa gastrina koje se javlja u štakora pri hroničnoj primjeni visokih doza.

Tokom 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 efekat na štitnjaču se ne očekuje.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju na štakorima, dizajniranom za procjenu razvoja kostiju, primijećeni su znakovi toksičnosti na potomcima (smrtnost, niža srednja tjelesna težina, niže srednje dobivanje na težini i smanjen rast kostiju) pri izloženosti (Cmax) otprilike dvostrukoj kliničkoj izloženosti ljudi. Do kraja faze oporavka, parametri kostiju su bili slični u grupama a tjelesne težine su također imale trend reverzibilnosti nakon perioda oporavka bez lijeka. Povećana smrtnost je zabilježena samo kod potomaka pacova prije uvođenja dohrane (starih do 21 dan) što je procijenjeno da odgovara dojenčadi starosti do 2 godine. Značaj ovih nalaza za pedijatrijsku populaciju je nejasan. U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju na pacovima pri nešto nižim dozama nisu otkriveni neželjeni efekti pri dozi od 3 mg/kg u poređenju sa niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju. U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, pri dozama većima od 5 mg/kg, opaženi su znakovi blage fetotoksičnosti. Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni efekat.

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**

Natrijev karbonat dekahidrat, manitol, premreženi povidon (tip XL), povidon (tip K90), kalcijev stearate, hidroksipropil metil celuloza (tip E3), povidon (tip K25), titanov dioksid, žuti željezni oksid (100E172), propilen glikol, kopolimer metakrilne kiseline (tip L100-55), trietil citrat, natrijev hidroksid.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok trajanja**

Tri (3) godine od datuma proizvodnje.

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

Čuvati na temperaturi do 25 °C, zaštićeno od vlage.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

30 (3 x 10) gastrorezistentnih tableta u AL/AL blisteru.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

**6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,  
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO, BIH  
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:**

Farmavita d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:**

04-07.3-2-1995/20 od 02.02.2021.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

02/2021