

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**ZOLTEX**

**40 mg prašak za otopinu za injekciju**

*pantoprazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

ZOLTEX 40 mg prašak za otopinu za injekciju je bijeli do gotovo bijeli liofilizirani, porozni prašak.  
Rekonstituirana otopina je bistra, prozirna i bezbojna ili svijetložuta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Refluksni ezofagitis
- Ulkusna bolest želuca i dvanaesnika
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba primijeniti zdravstveni radnik pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena pantoprazol injekcija preporučuje se samo ako oralna primjena nije moguća.  
Postoje podaci za intravensku uporabu trajanju do 7 dana. Čim oralna terapija postane moguća, mora se prekinuti liječenje s Zoltexom i.v. i zamijeniti ga terapijom kroz usta pantoprazol 40 mg tableta.

#### **Doziranje**

Ulkusna bolest želuca i dvanaesnika, refluksni ezofagitis

Preporučena intravenska doza je jedna bočica Zoltexa na dan (40 mg pantoprazola).

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja treba započeti s dnevnom dozom od 80 mg pantoprazola. Zatim se doza može prema potrebi povećati ili smanjiti rukovodeći se mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Doze veće od 80 mg dnevno, moraju se podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola dnevno je moguće, ali takvu dozu ne treba primjenjivati duže nego je potrebno za postizanje adekvatne kontrole kiseline.

Ako je potrebna brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg Zoltexa je kod većine bolesnika dovoljna za smanjenje lučenja kiseline na ciljnu vrijednost (<10 mEq/h) unutar jednog sata.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre doza ne smije prijeći 20 mg pantoprazola na dan (pola bočice od 40 mg pantoprazola) (vidjeti dio 4.4).

*Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2.).

### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba (vidjeti dio 5.2.).

### *Pedijatrijska populacija*

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene pantoprazol praška za otopinu za injekciju u djece mlađe od 18 godina. Stoga se ZOLTEX prašak za otopinu za injekciju ne preporučuje davati bolesnicima mlađim od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2., ali zasad nije moguće izraditi preporuke za doziranje.

### *Način primjene*

Otopina za injekciju se pripravlja sa 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml). Upute za pripremu vidjeti u dijelu dijelu 6.6. Pripremljena otopina se može primijeniti direktno, ili se može dati nakon miješanja sa 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5%-tne otopine glukoze (55 mg/ml).

Pripremljena otopina mora se primijeniti unutar 12 sati.

Lijek se treba primijeniti intravenski tijekom 2 do 15 minuta.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

### *Želučani malignitet*

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome želučanog maligniteta i može odgoditi dijagnozu. U nazočnosti bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak tjelesne mase, učestalo povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada se sumnja na ulkus želuca ili je on prisutan, potrebno je isključiti zloćudnost.

Potrebno je razmotriti daljnje pretrage ukoliko simptomi perzistiraju unatoč odgovarajućem liječenju.

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

### *Istodobna primjena s inhibitorima HIV proteaze*

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom pH želuca, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspodjelivosti (vidjeti dio 4.5.).

### *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*.

### *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. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija (i hipokalcemija povezana s hipomagnezijom i/ili hipokalemija) 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 hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

#### *Frakture kostiju*

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.

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

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Zoltex. 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 ZOLTEX prašak za otopinu za injekciju 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 natrija (23 mg) po bočici tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili 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.

#### *Inhibitori HIV proteaze*

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.4).

Ako se kombinacija inhibitora HIV proteaze s inhibitorom protonske pumpe ne može izbjeći, preporučuje se pomno kliničko praćenje (npr. mjerenje viremije). Doza pantoprazola od 20 mg dnevno ne smije se prekoračiti. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

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

Istovremena primjena pantoprazola s varfarinom ili fenprokumonom nije utjecala na farmakokinetiku varfarina i fenprokumona ili na INR. Međutim, zabilježeni su izolirani slučajevi povećanja INR-a i protrombinskog vremena u bolesnika koji su uzimali inhibitore protrombinske pumpe i varfarin ili fenprokumon istodobno. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, pa čak i smrti. U bolesnika koji se liječe pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom preporučuje se kontrolirati povećanje INR-a i protrombinskog vremena.

#### *Metotreksat*

Istodobna primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može kod nekih bolesnika povećati 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 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.

Ne može se isključiti interakcija pantoprazola s drugim lijekovima ili spojevima koji se metaboliziraju istim enzimskim sustavom.

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 istodobnog davanja antacida.

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.

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i gospina trava (*Hypericum perforatum*), mogu smanjiti koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi koji se metaboliziraju putem ovih enzimskih sustava.

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

#### *Trudnoća*

Ograničeni podaci o primjeni pantoprazola u trudnoći (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ne ukazuju na malformacije ili na fetusnu/neonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati korištenje pantoprazola tijekom trudnoće.

#### *Dojenje*

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Nedostatni su podaci o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko kod ljudi, iako je zabilježeno njegovo izlučivanje. Rizik za novorođenčad/dojenčad se ne može isključiti. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi terapije lijekom ZOLTEX mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom ZOLTEX za majku.

#### *Plodnost*

Nema dokaza o smanjenoj plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

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

ZOLTEX 40 mg prašak za otopinu za injekciju ne utječe ili zanemarivo 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 su razvrstane po sljedećim kategorijama učestalosti: Vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takve nuspojave navedene pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.  
Tablica 1. Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost / Organski sustav	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povišenja lipida (trigliceridi, kolesterol); promijene tjelesne mase		Hiponatremija; hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4); hipokalcemija <sup>(1)</sup> hipokalemija <sup>(1)</sup>
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentira nost (i pogoršanje istog)	Halucinacije; konfuzija, (posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja; omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			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>		Porast vrijednosti jetrenih enzima (transaminaza, $\gamma$ -GT)	Porast bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom; Erythema multiforme; fotosjetljivost; subakutni kožni lupus eritematosus (pogledajte dio 4.4.) Eozinofilija i sistemski DRESS sindrom.
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4)	Artralgiya; mialgiya		Mišićni spazam <sup>(2)</sup>
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					Intersticijski nefritis (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			Ginekomastija		

<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Tromboflebitis na mjestu primjene	Astenija, umor i opće loše stanje	Povišena tjelesna temperatura; periferni edem		
--	-----------------------------------	-----------------------------------	---	--	--

<sup>1</sup> Hipokalcemija i/ili hipokalemija povezana s hipomagnezijemijom. (vidjeti dio 4.4)

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

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne 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 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 prijavu sumnje 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 Agencije 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 ljudi 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 šifra: A02BC02

#### **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 2 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 distalne razini 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.

#### **Farmakodinamički učinci**

Vrijednosti gastrina natašte se povećavaju pri primjeni pantoprazola. Kod kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo izrazito povećanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga, u malom broju slučajeva uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim,

prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipična hiperplazija) ili karcinoida želuca koji su zabilježeni 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.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

## 5. 2. Farmakokinetička svojstva

### Opća farmakokinetička svojstva

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

Pantoprazol se metabolizira gotovo isključivo u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija posredstvom CYP2C19 na koju se nadovezuje konjugacija sulfatima. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju posredstvom CYP3A4.

### Eliminacija

Poluvijek eliminacije lijeka 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. Poluvijek eliminacije glavnog metabolita (otprilike 1,5 h) nije značajno dulji od poluvijeka eliminacije pantoprazola.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Spori metabolizatori*

Otprilike 3% ukupne europske populacije smatra se slabim metabolizatorima zbog nedostatka djelotvornog CYP2C19 enzima. U ovih pojedinaca metabolizam pantoprazola u najvećoj je mjeri kataliziran s CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost AUC bila je 6 puta veća u slabih metabolizatora u odnosu na pojedince s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi povećale su se za otprilike 60%. Ovi nalazi nemaju utjecaja na doziranje pantoprazola.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se smanjenje doze pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, uključujući bolesnike na dijalizi. Kao i u zdravih osoba, poluvijek eliminacije pantoprazola je kratak. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produljen poluvijek eliminacije (2-3 sata), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

#### *Oštećenje funkcije jetre*



Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvijeka eliminacije povećavaju na 7 do 9 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,5 u odnosu na zdrave osobe.

#### *Starije osobe*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Nakon jednokratne intravenske primjene jedne doze od 0.8 ili 1.6 mg/kg pantoprazola u djece starosne dobi od 2 do 16 godina, nije se uočila značajna povezanost klirensa pantoprazola i dobi ili tjelesne mase djeteta. Vrijednosti AUC-a i volumena distribucije su bile u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

### **5. 3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci utemeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno na štakorima ukazalo je na pojavu neuroendokrinih neoplazmi. U predželucu štakora su također otkriveni papilomi skvamoznih stanica. Detaljno je proučen mehanizam nastanka karcinoida želuca pri primjeni supstituiranih benzimidazola, pri čemu je zaključeno da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje razine gastrina u serumu koje se javlja u štakora pri kroničnoj primjeni visokih doza. Dvogodišnje ispitivanje provedeno na glodavcima ukazalo je na porast broja tumora jetre, kako u štakora tako i u ženki miševa, što se tumači kao posljedica intenzivnog metaboliziranja pantoprazola u jetri.

U skupini štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg) primijećen je blagi porast neoplastičnih promjena štitnjače. Pojava tih neoplazmi povezana je s promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora, induciranih pantoprazolom. Budući da je terapijska doza kod ljudi niska, ne očekuju se štetni učinci na štitnjaču.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju u štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti u 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 većima od kliničke izloženosti u 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 u mladunaca 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 u štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju.

U ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi oštećenja plodnosti ili teratogeni učinci.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6. 1. Popis pomoćnih tvari**

Dinatrijev edetat

### **6. 2. Inkompatibilnosti**

Ovaj lijek se ne smije pripremljati s otopinama različitim od onih navedenih u dijelu 6.6 .

### **6. 3. Rok valjanosti**

2 godine

Nakon rekonstitucije otopine s 10 ml 0,9% NaCl, ili rekonstitucije i razrjeđenja sa 100 ml 0,9% NaCl ili 5% glukoze potvrđena je fizikalna i kemijska stabilnost otopine kroz 12 sati uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C. S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe su odgovornost korisnika.

#### **6. 4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakovanju. Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6. 5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica od 10 ml s praškom, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Otopina za injektiranje priprema se uštrcavanjem 10 ml injekcijske otopine 0,9% natrijevog klorida u bočicu sa suhom tvari. Pripremljena otopina može se primijeniti izravno ili nakon razrjeđivanja sa 100 ml injekcijske otopine 0,9 % natrijevog klorida, odnosno s injekcijskom otopinom 5% glukoze. Za razrjeđivanje se koristi stakleni ili plastični spremnik.

Rekonstituirana otopina je bistra, prozirna i bezbojna ili svijetložuta.

ZOLTEX prašak za otopinu za injekciju se ne smije pripremati niti miješati ni sa kakvim drugim otopinama osim gore navedenih.

Lijek treba primijeniti tijekom 2 do 15 minuta.

Sadržaj jedne bočice namijenjen je samo za jednu primjenu. Svaku količinu lijeka koja ostane u bočici ili kojem se izgled promijeni (npr. zamuti se ili se primijeti precipitacija) treba ukloniti u skladu s propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

#### **Administrativno sjedište**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5,  
48 000 Koprivnica, Hrvatska

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5,  
48 000 Koprivnica, Hrvatska

#### **Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet**

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

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

04-07.3-2-1501/22 od 23.12.2022.

### **9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23.12.2022.