

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ZONTOP

40 mg

gastrorezistentna tableta

pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 40 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:

-refluksni ezofagitis

Odrasli:

- u kombinaciji s dva prikladna antibiotika eradikacija *Helicobacter pylori* kod bolesnika s ulkusima

izazvanima sa *H. pylori*

- duodenalni ulkus

- želučani ulkus

- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

4.2. Doziranje i način primjene

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina:

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Preporučena doza je jedna tableta Zontopa 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može podvostručiti (do 2 tablete Zontop 40 mg na dan). Za liječenje refluksnog ezofagitisa obično je potrebna terapija u trajanju od 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže tokom sljedeće četiri sedmice terapije.

Odrasli:

Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji s dva prikladna antibiotika

Kod bolesnika sa želučanim i duodenalnim ulkusom kod kojih je dokazana prisutnost *Helicobacter pylori* potrebno je kombinacijom lijekova postići eradikaciju bakterije. U obzir se moraju uzeti važeće lokalne smjernice (npr. nacionalne preporuke) u pogledu bakterijske rezistencije i odgovarajuće upotrebe i propisivanja antibakterijskih lijekova. Ovisno o rezistentnosti, za eradikaciju *H. pylori* mogu se preporučiti sljedeće kombinacije:

a) dva puta dnevno jedna tableta Zontop 40 mg

+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina

+ dva puta dnevno 500 mg klaritromicina

b) dva puta dnevno jedna tableta Zontop 40 mg

+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)

+ dva puta dnevno 250-500 mg klaritromicina

c) dva puta dnevno jedna tableta Zontop 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazole (ili 500 mg tinidazola)

U trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije, druga tableta Zontop 40 mg se mora uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Trojna terapija se općenito primjenjuje tokom sedam dana i može se produžiti tokom sljedećih 7 dana, do najviše dvije sedmice. Ako je za cijeljenje ulkusa potrebna daljnja terapija pantoprazolom, mora se razmotriti uzimanje doze preporučene za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa.

Ako trojna terapija nije opcija, odnosno ako su kod pacijenta testovi za *H. pylori* negativni, primjenjuju se sljedeće smjernice za doziranje Zontop 40 mg monoterapije:

Liječenje želučanog ulkusa

Jedna tableta Zontopa dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može podvostručiti (dvije tablete Zontopa 40 mg dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija želučanog ulkusa se u pravilu primjenjuje tokom 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje se obično postiže kroz sljedeće 4 sedmice.

Liječenje duodenalnog ulkusa

Jedna tableta Zontopa dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može podvostručiti (dvije tablete Zontopa dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija duodenalnog ulkusa se u pravilu primjenjuje tokom 2 sedmic. Ako to nije dovoljno, izlječenje se postiže kroz sljedeće 2 sedmice gotovo kod svih bolesnika.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja mora se započeti s dnevnom dozom od 80 mg (2 tablete Zontopa 40 mg). Zatim se doza može prema potrebi povećati ili smanjiti rukovodeći se mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Doze veće od 80 mg dnevno mora 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 adekvatnu kontrolu kiseline.

Trajanje liječenja kod Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških antisekretornih stanja nije ograničeno i mora ga se prilagoditi kliničkim potrebama.

Posebne skupine:

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba dati dnevnu dozu veću od 20 mg pantoprazole. Zontop se ne smije koristiti u kombinaciji za eradikaciju *H. pylori* kod bolesnika sa umjerenom do teškom disfunkcijom jetre budući da nisu dostupni podaci o efikasnosti i sigurnosti primjene Zontopa u kombinaciji kod ovih bolesnika (vidjeti poglavlje 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagoditi dozu. Zontop se ne smije koristiti u kombinaciji za eradikaciju *H. pylori* kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom budući da nisu dostupni podaci o efikasnosti i sigurnosti primjene Zontopa u kombinaciji kod ovih bolesnika.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagoditi dozu.

Djeca

Zontop se ne preporučuje za upotrebu kod djece mlađe od 12 godina budući da nije dokazana njegova efikasnost kod djece te obično (vidi poglavlje 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 navedenih u poglavlju 6.1 te lijekove koji se koriste u trojnoj terapiji.

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).

Trojna terapija

U slučaju trojne terapije mora se proučiti Sažetke opisa svojstava lijekova koji se koriste u kombinaciji.

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, opetovano 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 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

Kod bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtijevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol kao i drugi blokatori kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili povišenim 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 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 podmukao 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:

Efekat 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)

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).

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 kantarion, 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	Česti	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
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorientacija (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 koži 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 ²⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		Intersticijski nefritis (sa mogućom progresijom do bubrežne insuficijencije)
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i opšte loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

¹ Hipokalcijemija udružena sa hipomagnezijemijom

² 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 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)

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⁺/K⁺-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 H₂ 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.

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

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 vezanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline). Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno duži od onog pantoprazola.

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 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 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 karcinoma 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 5mg/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)

14 (2 x 7) gastrozistentnih 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:

04-07.3-2-1996/20 od 02.02.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA
02/2021