

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zoprax 40 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Žuta, ovalna, bikonveksna, glatka, želučanootporna tableta dimenzija 11,6 mm x 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina:

- refluksni ezofagitis.

Odrasli:

- eradicacija *Helicobacter pylori*, u kombinaciji s prikladnom antibiotskom terapijom, u bolesnika s ulkusima izazvanim s *H.pylori*,
- duodenalni ulkus,
- želučani ulkus,
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Preporučena doza je jedna Zoprax 40 mg tableta na dan.

U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može udvostručiti (do 2 Zoprax 40 mg tablete na dan).

Obično je potrebno liječenje u trajanju od 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže tijekom sljedeća 4 tjedna.

Odrasli

Eradikacija *Helicobacter pylori* u kombinaciji s dva prikladna antibiotika

U bolesnika s duodenalnim i želučanim ulkusom u kojih je dokazana prisutnost *Helicobacter pylori*, potrebno je kombinacijom lijekova postići eradicaciju 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 *Helicobacter pylori* mogu se preporučiti sljedeće kombinacije:

- a) jedna tableta Zoprax 40 mg dva puta dnevno
+ 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno
+ 500 mg klaritromicina dva puta dnevno
- b) jedna tableta Zoprax 40 mg dva puta dnevno
+ 400-500 mg metronidazola dva puta dnevno (ili 500 mg tinidazola)
+ 250-500 mg klaritromicina dva puta dnevno
- c) jedna tableta Zoprax 40 mg dva puta dnevno
+ 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno
+ 400-500 mg metronidazola dva puta dnevno (ili 500 mg tinidazola)

U trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije, druga Zoprax 40 mg tableta mora se uzeti jedan sat prije večernjeg obroka.

Trojna terapija se općenito primjenjuje 7 dana i može se produžiti tijekom sljedećih 7 dana (do ukupnog trajanja liječenja od dva tjedna). 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 u pacijenta testovi za *H. pylori* negativni, primjenjuju se sljedeće smjernice za doziranje Zoprax 40 mg monoterapije:

Liječenje želučanog ulkusa

Preporučena doza je jedna Zoprax 40 mg tableta na dan.

U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može udvostručiti (do 2 Zoprax 40 mg tablete na dan).

Obično je potrebno liječenje u trajanju od 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže tijekom sljedeća 4 tjedna.

Liječenje duodenalnog ulkusa

Preporučena doza je jedna Zoprax 40 mg tableta na dan.

U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može udvostručiti (do 2 Zoprax 40 mg tablete na dan).

Obično je potrebno liječenje u trajanju od 2 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže tijekom sljedeća 2 tjedna.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Bolesnici započinju liječenje dozom od 80 mg (dvije tablete Zoprax 40 mg).

Nakon toga, po potrebi, doza se može povećati ili smanjiti na osnovu nalaza o izlučivanju želučane kiseline. Ako ukupna dnevno doza premašuje 80 mg, mora se razdijeliti u dvije dnevne primjene. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali se ne smije primjenjivati dulje nego je potrebno za primjerenu kontrolu kiseline.

Trajanje liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških stanja s povećanim izlučivanjem kiseline nije ograničeno i mora se prilagoditi kliničkim potrebama.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, pantoprazol se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenom funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se prekoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (jedna tableta od 20 mg pantoprazola).

Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, pantoprazol se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

Djeca mlađa od 12 godina

Primjena pantoprazola ne preporuča se u djece mlađe od 12 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobnoj skupini.

Način primjene

Zoprax tablete ne smiju se žvakati niti lomiti, već se trebaju 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 potrebno je redovito praćenje vrijednosti jetrenih enzima tijekom liječenja, posebice tijekom dugotrajne primjene. U slučaju porasta vrijednosti jetrenih enzima, liječenje pantoprazolom mora se prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

Trojna terapija

U slučaju trojne terapije potrebno je proučiti sažetke opisa svojstava lijekova koji se koriste u kombinaciji.

Prisutnost alarmantnih simptoma

U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak tjelesne težine, opetovano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti mogućnost maligne bolesti, budući da liječenje pantoprazolom može ublažiti njene simptome i time odgoditi postavljanje dijagnoze. Ako simptomi potraju unatoč primjerenom liječenju, bolesnika treba uputiti na daljnje pretrage.

Istodobna primjena s atazanavirom

Istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.). Ukoliko se procijeni da je istodobna 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.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

Tijekom dugotrajnog liječenja bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima, pantoprazol, kao i drugi inhibitori sekrecije želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama B12 ili faktorima rizika koji uvjetuju smanjenu apsorpciju vitamina B12, ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja, posebno ako ono traje dulje od godine dana, bolesnici moraju biti pod redovitim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u probavnom sustavu te blago povećava rizik od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *Clostridium 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 u 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.

Rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako ih se primjenjuje u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma 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 prijeloma za 10-40%. Dio ovog povećanja može 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 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 Zoprax. 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 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.

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 bioraspoloživost ovisi o želučanom pH, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i drugih 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 pri istodobnoj primjeni fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je 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 kontrolirati protrombinsko vrijeme, odnosno INR, na početku, po završetku ili tijekom neredovite primjene pantoprazola.

Metotreksat

Prijavljeno je da se kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonске pumpe u nekih bolesnika povećava razina metotreksata. Zbog toga se u slučajevima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, kao na primjer kod karcinoma i psorijaze, treba voditi računa o mogućem privremenom prekidu terapije pantoprazolom.

Ostala ispitivanja o interakcijama

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri putem citokroma P450 enzimatskog sustava. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički

putovi uključuju oksidaciju putem CYP3A4. Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimatskim sustavom (kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, i oralna kontracepcijska sredstva koja 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 pri istodobnoj primjeni s antacidima.

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

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 u ljudi 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 u ljudi. Pri odlučivanju o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije pantoprazolom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije pantoprazolom za majku.

4.7. Utjecaj 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. Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja i glavobolja koje se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

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	Česte	Manje česte	Rijetke	Vrlo rijetke	Nepoznato
Organski sustav					
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija; Pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povišenja lipida (triglicerida, kolesterola); Promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; Hipomagnezija (vidjeti dio 4.4); Hipokalcemija povezana s hipomagnezijom; Hipokalemija
Psijhijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; Konfuzija (osobito 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 / zamagljen vid		
Poremećaji probavnog sustava	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	Dijareja; Mučnina/ povraćanje; Abdominalna distenzija i nadutost; Konstipacija; Suha usta; Bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ -GT)	Povišenje bilirubina		Hepatoćelularno oštećenje; Žutica; Hepatoćelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa / egzantem; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; Multiformni eritem; Fotoosjetljivost,

					Subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4)	Artralgija; Mialgija		Spazam mišićne kao posljedica poremećaja ravnoteže elektrolita
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Intersticijski nefritis (uz moguću progresiju do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; Periferni edem		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja u ljudi nisu poznati. Intravenska primjena pantoprazola u dozama do 240 mg tijekom 2 minute pokazala je dobru podnošljivost. 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

Farmakoterpijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti; inhibitori protonske pumpe
ATK oznaka: A02BC02.

Mehanizam djelovanja

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

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima kanalikula parijetalnih stanica, gdje inhibira enzim H^+/K^+ -ATP-azu (završnu fazu stvaranja klorovodične kiseline u želucu). Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalno i stimulirano lučenje kiseline.

U većine bolesnika simptomi nestaju unutar 2 tjedna liječenja.

Kao i kod primjene drugih inhibitora protonske pumpe te antagonista H_2 receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalno od razine staničnih receptora, može inhibirati lučenje klorovodične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak pri oralnoj i intravenskoj primjeni.

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natašte povećavaju se pri primjeni pantoprazola. Kod kratkotrajne primjene, vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo izrazito povećanje javlja se samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga, u manjem broju slučajeva tijekom dugoročne terapije uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu (jednostavna do adenomatozna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipičnih hiperplazija) ili karcinoida želuca, koji su zabilježeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3), nije zabilježeno u ljudi.

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama, utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (duljeg od jedne godine) na endokrine parametre štitnjače ne može se sa sigurnošću 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

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi već nakon jednokratne oralne doze od 40 mg. Maksimalna koncentracija u serumu, od 2-3 $\mu\text{g/ml}$ u prosjeku, postiže se oko 2,5 sata nakon primjene i ta se vrijednost ne mijenja nakon višestruke primjene.

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

Apsolutna bioraspoloživost pantoprazola iz tablete iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu i stoga na bioraspoloživost. Istodobnim uzimanjem hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije (t_{lag}).

Distribucija

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

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog 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 dulje od onog pantoprazola.

Osobitosti pojedinih skupina bolesnika

Spori metabolizatori

Oko 3% euroljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo sporim metabolizatorima. U 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 u sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog utjecaja na doziranje pantoprazola.

Oštećena funkcija bubrega

Kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i bolesnike na dijalizi) nije potrebno smanjiti dozu. Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Samo se vrlo male količine pantoprazola mogu dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme (2-3 h), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

Oštećena funkcija jetre

Iako se u 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.

Stariji bolesnici

Blago povećanje AUC-a i C_{max} u starijih ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Nakon jednokratne oralne primjene pantoprazola u dozi od 20 ili 40 mg u djece u dobi od 5 do 16 godina, vrijednosti AUC-a i C_{max} bile su u rasponu koji odgovara vrijednostima u odraslih. Nakon jednokratne intravenske primjene pantoprazola u dozi od 0,8 ili 1,6 mg/kg u djece u dobi od 2-16 godina nije se uočila značajna povezanost klirensa pantoprazola i dobi ili tjelesne težine djeteta. Vrijednosti AUC-a i volumena distribucije su bili u skladu s vrijednostima u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju rezultata konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Dodatno, otkriveni su i papilomi skvamoznih stanica u predželucu štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do stvaranja karcinoida želuca detaljno je ispitan te je zaključeno da se radi o sekundarnoj reakciji na izrazito povišene razine gastrina u serumu štakora tijekom dugotrajne primjene visokih doza lijeka.

Tijekom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je i povećan broj tumora jetre u štakora i u ženki miševa što je objašnjeno kao posljedica obilnog metaboliziranja pantoprazola u jetri.

Blago povećanje neoplastičnih promjena štitnjače zabilježeno je u skupini štakora koji su primali najveću ispitivanu dozu (200 mg/kg). Pojava takvih neoplazmi povezana je s promjenama koje uzrokuje pantoprazol u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Budući da je terapijska doza u ljudi niska, štetni učinak na štitnjaču se ne očekuje.

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 učinak.

Prolaz lijeka kroz placentu ispitan je na štakorima te se pokazalo da se povećava u kasnijim fazama gestacije. Tako je koncentracija pantoprazola u fetusu povećana neposredno prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
- manitol
- celuloza, mikrokristalična
- karmelozanatrij, umrežena
- magnezijev stearat.

Ovojnica:

- hipromeloza
- trietilcitrat
- natrijev škroboglikolat, vrst A
- metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30% raspršina

- željezov oksid, žuti (E172)
- voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 želučanootpornih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.
56 želučanootpornih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

HR-H-652089701

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2010.
Datum posljednje obnove: 28. studenoga 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2020.