

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

Zoprax je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi iznad 12 godina za:

- refluksni ezofagitis

Zoprax je indiciran za primjenu u odraslih za:

- eradikaciju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u kombinaciji s primjerenom antibiotskom terapijom u bolesnika s ulkusima izazvanima sa *H.pylori*
- želučani i duodenalni ulkus
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina:

Refluksni ezofagitis

Preporučena doza je jedna tableta Zopraxa 40 mg na dan.

U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može udvostručiti (do 2 tablete Zoprax 40 mg na dan). Za liječenje refluksnog ezofagitisa obično je potrebna terapija u trajanju od 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže tijekom sljedećih četiri tjedna terapije.

Odrasli

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

U bolesnika sa želučanim i duodenalnim ulkusom u kojih je dokazana prisutnost *H. 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 Zoprax 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 500 mg klaritromicina
- b) dva puta dnevno jedna tableta Zoprax 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 Zoprax 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)

U trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije, druga tableta Zoprax 40 mg mora se uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Trojna terapija se općenito primjenjuje tijekom 7 dana i može se produžiti tijekom sljedećih 7 dana, do najviše 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

Jedna tableta Zoprax 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (dvije tablete Zoprax 40 mg dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija želučanog ulkusa se u pravilu primjenjuje tijekom 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se obično postiže kroz sljedeća 4 tjedna.

Liječenje duodenalnog ulkusa

Jedna tableta Zoprax 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (dvije tablete Zoprax 40 mg dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija duodenalnog ulkusa se u pravilu primjenjuje tijekom 2 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje se postiže kroz sljedeća 2 tjedna gotovo u 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 Zoprax 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 razdijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola dnevno je moguće, ali takvu dozu ne treba primjenjivati dulje nego je potrebno za adekvatnu kontrolu kiseline.

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

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre doza ne smije prijeći 20 mg pantoprazola na dan (jedna tableta od 20 mg pantoprazola). Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Zoprax se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Zoprax se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pantoprazola u djece u dobi do 12 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Zoprax tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i mora ih se 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 mora se tijekom liječenja pantoprazolom redovito pratiti jetrene enzime, naročito kod dugotrajne primjene. U slučaju porasta jetrenih enzima liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

Trojna terapija

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

Maligniteti želuca

Simptomatski odgovor na pantoprazol može prikriti simptome raka želuca i može odgoditi postavljanje dijagnoze. 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 moguća malignost.

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

Istodobna primjena s inhibitorima HIV proteaze

Istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze poput atazanavira i nelfinavira čija je apsorpcija ovisna o pH se ne preporučuje, zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti tih lijekova (vidjeti dio 4.5.). Ukoliko se procijeni da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa). Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno. Možda je potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtijevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol, kao i drugi inhibitori sekrecije želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir u 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 duljoj od godine dana, 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 gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Liječenje lijekom Zoprax može dovesti do

blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Hipomagnezemiya

U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezemiya u bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol 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. Hipomagnezijiya može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8.). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemiya (i hipomagnezijiya povezana s hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) 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 hipomagneziju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

Rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice

Inhibitori 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.

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) povezane s liječenjem pantoprazolom, a koje mogu biti opasane po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8.). Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pomno pratiti na moguću pojavu istih. U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti zamjenske terapijske opcije.

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

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 Zoprax. 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 Zoprax 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.

Lijek Zoprax sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri putem 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.

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 istodobne primjene antacida.

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

Učinak pantoprazola na druge lijekove

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.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o pH poput atazanavira ili nelfinavira zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti lijekova za liječenje HIV-a i utjecaja na njihovu djelotvornost (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 nakon početka, završetka ili tijekom neredovite primjene pantoprazola kontrolirati protrombinsko vrijeme, odnosno INR.

Metotreksat

Istodobna primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može u nekih bolesnika povećati razinu metotreksata. Stoga je u uvjetima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma i psorijaze, potrebno razmotriti privremeni primjene pantoprazola.

Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama

U bolesnika koji su primali pantoprazol zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u nekim probirnim pretragama urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrdne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat. Zoprax se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pantoprazolom.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeko. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko i u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li

prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Zoprax uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije zabilježeno smanjenje plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pantoprazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Mogu se 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 često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takve nuspojave navedene pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
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 povećanje razine lipida (triglicerida, kolesterola); Promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; Hipomagnezija (vidjeti dio 4.4.); Hipokalcemija ⁽¹⁾ ; Hipokalemija ⁽¹⁾
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; Konfuzija, posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su

					već bili prisutni)
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja; Omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamućen vid		
Poremećaji probavnog sustava	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobroćudni)	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		Hepatocelularno oštećenje; Žutica; Hepatocelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa / egzantem; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom (TEN); Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); Erythema multiforme; Fotoosjetljivost, Subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgija; Mialgija		Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućim napredovanjem 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		

⁽¹⁾Hipokalcijemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4.)

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 kod čovjeka nisu poznati.

Doze do 240 mg primjenjene 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 oznaka: 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.

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

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

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom 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 tijekom 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 gastičkih karcinoida kakvi su utvrđeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.) nije zabilježeno u ljudi.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 40 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 2-3 mikrogram/ml prosječno se postiže oko 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 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

Vezanje 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 dulje od onog pantoprazola.

Posebne populacije 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.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi) ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme (2-3 h), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje funkcije 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.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Nakon oralnog uzimanja jedne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola u djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i $C_{\max}$ su bili su u granicama vrijednosti kao i u odraslih. Nakon intravenske primjene jedne doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola u djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije su bili 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 rezultata konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine 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 serumske razine gastrina koja se javlja u štakora pri kroničnoj primjeni visokih doza.

Tijekom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre u štakora i u 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 u ljudi niska, štetni učinak na štitnjaču se ne očekuje.

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivne toksičnosti u štakora, dizajniranom u svrhu ocjene razvoja kostiju, znakovi toksičnosti kod potomaka (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i promjene u koštanim parametrima) zabilježeni su pri izloženostima ($C_{\max}$) približno 2x većima od kliničke izloženosti. Do kraja faze oporavka (bez primjene lijeka), koštani parametri (dužina kostiju i mineralizacija) bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna težina je pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost zabilježena je samo u mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), što je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za kliničku primjenu u trudnoći, tijekom dojenja i u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak niti zabilježeno smanjenje plodnosti.

U ispitivanju prodiranja pantoprazola kroz placentu provedenom na štakorima otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga neposredno prije rođenja kod fetusa raste koncentracija pantoprazola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- natrijev hidrogenfosfat, bezvodni

- manitol
- celuloza, mikrokristalična
- karmelozanatrij, umrežena
- magnezijev stearat.

Ovojnica:

- hipromeloza
- trietilcitrat
- natrijev škroboglikolat, vrsta 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 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

03. studenoga 2025.