

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

ZOLPAN

gastrorezistentne tablete 40 mg
Pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ZOLPAN gastrorezistentne tablete 40 mg

Svaka tableta sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazol natrijum seskvihidrata.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentne tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

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

ZOLPAN tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i mora ih se progutati čitave s vodom jedan sat prije obroka.

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina:

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Preporučena doza je jedna tableta ZOLPAN-a 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može podvostručiti (do 2 tablete ZOLPAN 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

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 ZOLPAN 40 mg

+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina

+ dva puta dnevno 500 mg klaritromicina

- b) dva puta dnevno jedna tableta ZOLPAN-a 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 ZOLPAN 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 ZOLPAN-a 40 mg se mora uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Trojna terapija se općenito primjenjuje tijekom sedam 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 kod pacijenta testovi za *H. pylori* negativni, primjenjuju se sljedeće smjernice za doziranje ZOLPAN 40 mg monoterapije:

Liječenje želučanog ulkusa

Jedna tableta ZOLPANa dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može podvostručiti (dvije tablete ZOLPAN-a 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 ZOLPAN-a dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može podvostručiti (dvije tablete ZOLPAN-a dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija duodenalnog ulkusa se u pravilu primjenjuje tokom 2 sedmice. 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 dnevnim dozom od 80 mg (2 tablete ZOLPAN-a 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 dulje 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:

Djeca mlađa od 12 godina:

Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, ZOLPAN nije preporučljivo davati djeci mlađoj od 12 godina.

Oštećenja funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se prokoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (jedna tableta od 20 mg pantoprazola). Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, ZOLPAN 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

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

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagoditi dozu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na pantoprazol, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari, te lijekove koji se koriste u trojnoj terapiji.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje funkcije jetre

Kod 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 mora se proučiti Sažetke opisa svojstava lijekova koji se koriste u kombinaciji.

Prisutnost alarmantnih simptoma

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

Istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 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.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili povećanim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Dugotrajno liječenje

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji, naročito dužoj od godine dana, moraju biti pod redovnim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Liječenje s ZOLPAN-om može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*.

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 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, naročito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom dužeg 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.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

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.

Lijekovi za liječenje HIV-a (atazanavir)

Istodobna 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 utjecati na njihovu djelotvornost. Zato se ne preporučuje istodobna primjena inhibitora protonske pumpe s atazanavirom (vidjeti dio 4.4).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježene interakcije kod istodobne primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet je zabilježeno nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a nakon istodobne primjene tih lijekova. Zbog toga se kod 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

Istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može dovesti do povećanog nivoa metotreksata kod nekih pacijenata. Zbog toga kada postoji potreba za primjenu visokih doza metotreksata, kod npr. kancera i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid uzimanja 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 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 istodobnog davanja antacida. Ispitivanja interakcija su također provedena kod istodobne primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. ZOLPAN 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 ZOLPAN-om mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije ZOLPAN-om za majku.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Mogu se javiti nuspojave poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja i glavobolja koje se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

U tabeli 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.

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

Učestalost/organski sistem	manje česte	rijetke	veoma rijetke	nepoznato
Poremećaji krvotoka i limfnog sistema		Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperlipidemije i povišenjalipida (triglicerida, holesterol) promijene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; hipomagnezemia (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, omaglica	Poremećaji okusa		
Poremećaji oka		Smetnje vida/zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, mučnina /povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			
Bubrežni i urinarni poremećaji				Intersticijski nefritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Izbijanje osipa /egzantem; pruritus	Urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom; multiformni eritem; fotoosjetljivost
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4)	artralgija, mialgija		
Opšti poremećaji i promjene na mjestu aplikacije	Astenija, umor i opšte loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		
Poremećaj imunološkog sistema		Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Hepatobilijarni	Povišenje	Povišenje	Oštećenje	

poremećaji	jetrenih enzima (transaminaza, γ -GT)	bilirubina	jetre; žutica; zatajenje jetre	
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)		Halucinacije; konfuzija, posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, 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 koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno 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 nasoj 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **b.tubic@almbih.gov.ba**)

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja kod čovjeka 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. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: 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 dvije sedmice 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 gastrina na tašte 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 kod ljudi.

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

5.2. Farmakokinetičke osobine

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 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 jednodne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. 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}).

Raspodjela

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

Eliminacija

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. 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 dulji od onog pantoprazola.

Osobitosti pojedinih skupina bolesnika

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.

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 produljeno poluvrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije. Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 3 do 6 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,3 u odnosu na zdrave ispitanike.

Manje povećanje AUC i C_{max} 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 C_{max} 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. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

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 neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do

formiranja gastričkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumske razine gastrina koje se javlja u štakora pri kroničnoj 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 učinak na štitnjaču se ne očekuje.

U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, pri dozama većima od 5 mg/kg, opaženi su znakovi blage fetotoksičnosti. Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak.

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. Lista pomoćnih supstanci

- Manitol
- Dinatrijum karbonat anhidratni
- Povidon
- Krosopovidon
- Kalcijum stearat
- Koloidni silicij dioksid
- Purificirana voda

Film:

- Opadry II white
- Povidon
- Metakrilna kiselina
- Trietil citrat
- Amonijum hidroksid
- Talk
- Željezni oksid žuti
- Titanijum dioksid
- Purificirana voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ZOLPAN gastrotolerantne tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 14 tableta od 40 mg pantoprazola u plastičnoj bočici.

6.6 Uputstva o upotrebi i rukovanju

Ne postoje posebna uputstva o upotrebi i rukovanju.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

ZOLPAN, 14 gastrozistentnih tableta od 40 mg u kutiji: 04-07.3-2-5049/15 od 13.11.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Novembar, 2015.

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

ZOLPAN
gastrorezistentne tablete 20 mg

Pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ZOLPAN gastrorezistentne tablete 20 mg

Svaka tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazol natrijum seskvihidrata.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentne tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina:

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest
Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitisa

Odrasli:

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

4.2. Doziranje i način primjene

ZOLPAN tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i mora ih se progutati čitave s vodom jedan sat prije obroka.

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina:

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Preporučena doza je jedna tableta ZOLPAN 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za dva do četiri tjedna. Ako to nije dovoljno, simptom se u pravilu povlače u sljedeća četiri tjedna terapije. Kad se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno prema potrebi ("on-demand"). Povratak na redovitu terapiju je opravdan ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajno liječenja preporučena doza održavanja je jedna tableta ZOLPAN 20 mg dnevno, što se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ukoliko dođe do recidiva.

Za takve slučajeve postoji i ZOLPAN 40 mg. Nakon saniranja recidiva doza se ponovno može smanjiti na 20 mg pantoprazola.

Odrasli:

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

Preporučena doza je jedna tableta ZOLPAN 20 mg dnevno.

Posebne skupine:

Djeca mlađa od 12 godina:

Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, ZOLPAN nije preporučljivo davati djeci mlađoj od 12 godina.

Pacijenti sa oštećenjem jetrene funkcije

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

Pacijenti sa oštećenjem renalne funkcije

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagoditi dozu.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagoditi dozu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na pantoprazol, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje funkcije jetre

Kod 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).

Istovremena primjena sa NSAR

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

Prisutnost alarmantnih simptoma

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

Istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5). Ukoliko se procijeni da je istovremena primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa) u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti dozu od 20 mg pantoprazola dnevno.

Uticaj na apsorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili povećanim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Dugotrajno liječenje

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji, naročito dužoj od godine dana, moraju biti pod redovnim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta.

Liječenje s ZOLPAN-om može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*.

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 pogodenih 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 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 se primjenjuju u visokim dozama i tijekom dužeg 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 uticaja 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.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

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.

Lijekovi za liječenje HIV-a (atazanavir)

Istodobna 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 utjecati na njihovu djelotvornost. Zato se ne preporučuje istodobna primjena inhibitora protonske pumpe s atazanavirom (vidjeti dio 4.4).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježene interakcije kod istodobne primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet je zabilježeno nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a nakon istodobne primjene tih lijekova. Zbog toga se kod 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

Istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može dovesti do povećanog nivoa metotreksata kod nekih pacijenata. Zbog toga kada postoji potreba za primjenu visokih doza metotreksata, kod npr. kancera i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid uzimanja pantoprazola.

Ostala ispitivanja o interakcijama

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citokrom 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 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 tokom istovremenog davanja antacida. Ispitivanja interakcija su također provedena kod istodobne primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. ZOLPAN 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 ZOLPAN-om mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije ZOLPAN-om za majku.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Mogu se javiti nuspojave poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja i glavobolja koje se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

U tabeli 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.

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

Učestalost/organ ski sistem	manje česte	rijetke	veoma rijetke	nepoznato
Poremećaji krvotoka i limfnog sistema		Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperlipidemije i povišenja lipida (triglicerida, kolesterola) promijene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; hipomagnezemia (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, omaglica	Poremećaji okusa		
Poremećaji oka		Smetnje vida/zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, mučnina /povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			

Bubrežni i urinarni poremećaji				Intersticijski nefritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Izbijanje osipa /egzantem; pruritus	Urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom; multiformni eritem; fotoosjetljivost
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4)	artralgija, mijalgija		
Opći poremećaji i promjene na mjestu aplikacije	Astenija, umor i opšte loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		
Poremećaj imunološkog sistema		Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Hepatobilijarni poremećaji	Povišenje jetrenih enzima (transaminaza , γ -GT)	Povišenje bilirubina	Oštećenje jetre; žutica; zatajenje jetre	
Psijhijatrijski poremećaji	Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)		Halucinacije; konfuzija, posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, 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 koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno 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 nasoj 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **b.tubic@almbih.gov.ba**)

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja kod čovjeka 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. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: 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 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 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 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 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 gastričkih karcinoida kakvi su utvrđeni 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.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 1- 1,5 µg/ml prosječno se postiže oko 2 do 2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon uzastopnog uzimanja.

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

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. 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}).

Raspodjela

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

Eliminacija

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. 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 duže od onog pantoprazola.

Osobitosti pojedinih skupina bolesnika

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 utjecaja na doziranje pantoprazola.

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 produljeno poluvrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije. Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 3 do 6 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,3 u odnosu na zdrave ispitanike.

Manje povećanje AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlade 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. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

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 neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumske razine gastrina koje se javlja u štakora pri kroničnoj primjeni visokih doza.

Tijekom 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 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.

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. Lista pomoćnih supstanci

- Manitol
- Dinatrijum karbonat anhidratni
- Povidon
- Krosopovidon
- Kalcijum stearat
- Koloidni silicij dioksid
- Purificirana voda

Film:

- Opadry II white
- Povidon
- Metakrilna kiselina
- Trietil citrat
- Amonijum hidroksid

- Talk
- Željezni oksid žuti
- Titanijum dioksid
- Purificirana voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ZOLPAN gastrozistentne tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija lijeka sa 14 gastrozistentnih tableta (tablete okruglog oblika, žute boje) od 20 mg pantoprazola u plastičnoj bočici.

Kutija lijeka sa 28 gastrozistentnih tableta (tablete okruglog oblika, žute boje) od 20 mg pantoprazola u plastičnoj bočici.

6.6 Uputstva o upotrebi i rukovanju

Ne postoje posebna uputstva o upotrebi i rukovanju.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

ZOLPAN, 14 gastrozistentnih tableta od 20 mg u kutiji: 04-07.3-2-5047/15 od 13.11.2015.

ZOLPAN, 28 gastrozistentnih tableta od 20 mg u kutiji: 04-07.3-2-5048/15 od 13.11.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Novembar, 2015.

