

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ZIPANTOLA

20 mg gastorozistentna tableta

pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazol natrija.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.

Zipantola od 20 mg su žute, okrugle, bikonveksne tablete sjajne i prozirne površine, sa crnim natpisom "PA 783" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti iznad 12 godina starosti

Za liječenje blage refluksne bolesti i povezanih simptoma (npr. žgaravice, regurgitacije kiseline, otežanog gutanja)

Za dugotrajno liječenje i prevenciju recidiva kod refluksnog ezofagitisa.

Odrasli

Prevencija gastroduodenalnog ulkusa inducirano neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje sa NSAID (vidi poglavlje 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Način uzimanja lijeka

Pantoprazol 20 mg tablete se ne smiju gristi niti lomiti, već ih treba progutati cijele s tekućinom 1 sat prije obroka.

Preporučena doza

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Blaga refluksna bolest i povezani simptomi (npr. žgaravica, regurgitacija kiseline, otežano gutanje)

Preporučena oralna doza je jedna gastrorezistentna tableta od 20 mg dnevno. Ublažavanje simptoma se u principu postiže u roku od 2-4 sedmice. Ako to nije dovoljno, za izliječenje su obično potrebne još 4 sedmice. Kad dođe do poboljšanja simptoma, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola, dnevno, prema potrebi. Prebacivanje na kontinuiranu terapiju se može razmotriti u slučaju ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

Dugotrajno liječenje i prevencija recidiva pri refluksnom ezofagitisu

Za dugotrajno liječenje preporučuje se doza održavanja od jedne gastrorezistentne tablete od 20 mg dnevno, koja se u slučaju recidiva povećava na 40 mg pantoprazola dnevno. U tom su slučaju raspoložive Zipantola od 40 mg. Nakon izliječenja recidiva, doza se opet može smanjiti na 20 mg pantoprazola dnevno.

Odrasli:

Prevencija gastroduodenalnog ulkusa inducirano neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs) u rizičnih bolesnika u kojih je potrebna kontinuirana terapija takvim lijekovima

Preporučena oralna doza je jedna gastrorezistentna tableta od 20 mg dnevno.

Djeca mlađa od 12 godina:

Zbog ograničenih podataka, pantoprazol se ne preporučuje davati djeci mlađoj od 12 godina.

Primjena u bolesnika sa oštećenjem jetre:

Dnevna doza od 20 mg pantoprazola ne smije se povećati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidi dio 4.4)

Dozu nije potrebno prilagođavati u starijih bolesnika ili u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

4.3. Kontraindikacije

Zipantola 20 mg tablete ne smiju se koristiti u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na pantoprazol i/ili bilo koji drugi sastojak lijeka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjena u bolesnika sa oštećenjem jetre:

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, potrebno je redovno praćenje jetrenih enzima tokom liječenja, a posebno tokom dugotrajne upotrebe. U slučaju povećanja jetrenih enzima, liječenje Zipantomom treba prekinuti (vidi dio 4.2).

Istovremena primjena s nesteroidnim antireumaticima

Primjena Zipantola od 20 mg u prevenciji gastroduodenalnog ulkusa inducirano neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs) mora biti ograničena na bolesnike u kojih je potrebno kontinuirano liječenje tim lijekovima i u kojih postoji veći rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik se mora procijeniti u skladu s pojedinačnim rizičnim faktorima, npr. godine (>65 godina), ulkus želuca ili duodenalni ulkus ili krvarenje gornjeg gastrointestinalnog sistema u anamnezi.

Prisustvo alarmantnih simptoma

U slučaju prisustva bilo kojeg od alarmirajućih simptoma (npr. značajan nenamjeren gubitak tjelesne težine, ponavljajuće povraćanje, otežano gutanje, prisustvo krvi u povraćenom sadržaju, anemija ili prisustvo krvi u stolici) i u slučaju sumnje ili prisustva ulcusa želuca, potrebno je isključiti mogućnost malignih oboljenja jednjaka i želuca, jer liječenje sa pantoprazolom može ublažiti simptome malignih oboljenja i tako odgoditi postavljanje dijagnoze.

Treba razmotriti dalje istraživanje uzroka ukoliko su simptomi i dalje prisutni uprkos adekvatnoj terapiji.

Istovremena primjena s atazanavirom

Kao i drugi inhibitori protonске crpke, pantoprazol se ne preporučuje istodobno primjenjivati sa atazanavirom (vidi poglavlje 4.5). Ako je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonске pumpe neizbježna, preporučuje se kliničko praćenje (npr. virus load) u kombinaciji sa povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Dnevna doza pantoprazola od 20 mg ne smije biti prekoračena.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Smanjenje kiselosti u želucu iz bilo koji razloga (uključujući i inhibitore protonске crpke), povećava broj bakterija koje su normalno prisutne u probavnom sistemu. Liječenje s lijekovima koji smanjuju sekreciju kiseline u želucu može dovesti do nešto povećanog rizika od infekcija probavnog sistema poput Salmonelle i Campylobactera.

Uticaj na apsorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i svi antisekretorni lijekovi, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. Ova se činjenica mora uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama ili rizičnim faktorima za smanjenu apsorpciju vitamina B12 tokom dugotrajnog liječenja ili ako se primjete odgovarajući klinički simptomi.

Dugotrajno liječenje

Kod dugoročnog liječenja, posebno ako traje duže od jedne godine, bolesnici se trebaju redovito kontrolirati.

Sojino ulje

Ovaj lijek sadrži sojino ulje. Ukoliko je pacijent alergičan na kikiriki ili soju, ne smije koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova

Kao i u slučaju drugih antisekretornih lijekova, mogu se primijetiti promjene u apsorpciji ako se lijek primjenjuje istovremeno s lijekovima čija apsorpcija ovisi o pH (npr. ketokonazolom, intrakonazol, posakonazol i drugi lijekovi kao što je erlotinib).

HIV lijekovi (atazanavir)

Istovremena primjena atazanavira i drugih HIV lijekova čija apsorpcija zavisi o pH sa inhibitorima protonске pumpe može rezultirati smanjenjem bioraspoloživosti i efikasnosti ovih HIV lijekova. Stoga se istovremena primjena inhibitora protonске pumpe sa atazanavirom ne preporučuje (vidi poglavlje 4.4).

Kumarinski antikoagulasi (fenprokumon ili varfarin)

Tokom kliničkih farmakokinetičkih studija nisu opisane interakcije kod istodobne primjene s fenprokumonom ili varfarinom. Međutim, opisano je nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR tokom istodobne primjene u postmarketinškom razdoblju. Stoga je potrebno praćenje protrombinskog vremena/INR kod početka, prestanka ili tokom nepravilnog liječenja s pantoprazolom kod bolesnika koji istodobno uzimaju kumarinske antikoagulanse.

Druge studije o interakciji pantoprazola

Pantoprazol je opsežno metabolizira u jetri putem citokrom P450 enzimskog sistema. Glavni metabolički put je demetilacija po CYP2C19 i drugim metaboličkim procesima uključuju oksidacije CYP3A4.

Studije o interakciji pantoprazola sa lijekovima koji se metaboliziraju istim putevima kao što je npr.: karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinil estradiol nisu otkrile značajne interakcije.

Rezultati studija iz domena interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam aktivnih tvari koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što je piroksikama, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (poput etanola) ili ne interferira s p-glikoprotein vezanom apsorpcijom digoksina.

Nije bilo interakcija tokom istodobne upotrebe s antacidima.

Studije o interakciji pantoprazola sa određenim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin) nisu otkrili klinički značajne interakcije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klinička iskustva u trudnica su ograničena. U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, zabilježeni su znakovi blaže fetotoksičnosti (vidi dio 5.3), a potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Pantoprazol ne treba upotrebljavati tokom trudnoće, osim ako se procijeni da je korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se pantoprazol izlučuje u mlijeku.

Kod ljudi ne postoje podaci o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko. Pantoprazol se može koristiti samo u slučajevima ako se procijeni da je korist za majku veća od potencijalnog rizika za dijete.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nuspojave kao što su vrtoglavica i vizualne smetnje mogu se pojaviti tokom liječenja sa pantoprazolom (vidi odjeljak 4.8). Ukoliko se ove nuspojave pojave kod bolesnika, ne bi trebali voziti ili upravljati mašinama.

4.8. Nuspojave

Otprilike kod oko 5% pacijenata se može očekivati da iskuse nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave su proljev i glavobolja, kako se pojavljuju kod oko 1% bolesnika.

Tablica u nastavku navodi nuspojave prijavljene za pantoprazol, klasificirane po frekvenciji: Vrlo česte ($\geq 1 / 10$), česte ($\geq 1 / 100$ do $<1 / 10$), manje česte ($\geq 1 / 1,000$ do $<1 / 100$); rijetke ($\geq 1 / 10,000$ do $<1 / 1,000$), vrlo rijetka ($<1 / 10,000$), nije poznato (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za sve nuspojave koje su prijavljene tokom postmarketiških iskustava, nemoguće je odrediti frekvencu pa se one označavaju kao „nepoznate“ učestalosti

Učestalost	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost (izolirani slučajevi)
Organski sistem				
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Trombocitopenija, leukopenija	
Poremećaji imunološkog sistema		Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji ishrane i metabolizma		Hiperlipidemija (trigliceridi, holesterol), variranje tjelesne težine		Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaj spavanja	Depresija	Dezorijentacija	Halucinacije, konfuzije (posebno kod predisponirajućih bolesnika, kao i pogoršanje kod već postojećih simptoma)
Poremećaji živčanog sistema	Glavobolja, omaglica			
Poremećaji oka		Poremećaji vida (zamućen vid)		
Gastrointestinalni poremećaji	Proljev, mučnina/povraćanje nadutost, konstipacija, suha usta, bol u abdomenu,			

	neugodnost			
Poremećaji jetre i žuči	Povišeni jetreni enzimi (transaminaze, γ -GT),	Povišen bilirubin		Hepatocelularno oštećenje koje dovodi do žutice sa ili bez zatajenja jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alergijske reakcije poput svrbeža i osipa	Urtikarija, angioedem		Teške kožne reakcije kao npr. Stevens-Johnson sindrom, multiformni eritem, Lyell-sindrom, fotosenzitivnost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija, mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				Intersticijski nefritis
Reproduktivni sistem		Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, umor, slabost	Povišena tjelesna temperatura, periferni edem		

4.9. Predoziranje

Ne postoje poznati simptomi predoziranja u ljudi.

Intravenozne doze do 240 mg primijenjene su tokom 2 minute i pokazale su dobru podnošljivost. Budući da se pantoprazol u velikoj mjeri veže na bjelančevine, sporo se dijalizira.

U slučaju predoziranja s kliničkim simptomima intoksikacije, primjenjuju se uobičajena pravila za liječenje intoksikacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori protonske pumpe

ATC Code: A02B C02

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira izlučivanje kloridne kiseline u želucu specifičnim djelovanjem protonske pumpe parijetalnih stanica.

Pantoprazol se konvertira u svoj aktivni oblik u sekretornim kanikulima parijetalnih stanica gdje inhibira enzim H⁺, K⁺-ATPazu, tj. završnu fazu proizvodnje kloridne kiseline u želucu. Inhibicija ovisi o dozi i utječe kako na bazalno, tako i na stimulirano lučenje kiseline. U većine bolesnika simptomi nestaju u roku od 2 sedmice. Kao i u slučaju drugih inhibitora protonskih pumpi i H₂ receptora, liječenje pantoprazolom uzrokuje smanjenu kiselost u želucu i time povećava gastrin proporcionalno smanjenju kiselosti. Povećanje razina gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzim udaljen od razine staničnih receptora, supstanca može utjecati na lučenje kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetilkolin, histamin, gastrin). Učinak je isti kako pri oralnoj tako i pri intravenoznoj primjeni. Vrijednosti gastrina natešte se povećavaju pri liječenju pantoprazolom. Kod kratkotrajne primjene, u većini slučajeva ne prelaze uobičajenu gornju granicu. Tokom dugotrajnog liječenja razine gastrina se udvostručuju u većini slučajeva. Do pretjeranog povećanja, međutim, dolazi samo u izoliranim slučajevima. To dovodi do blagog do umjerenog povećanja broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu u manjem broju slučajeva tokom dugotrajnog liječenja (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, u skladu s do sada provedenim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipične hiperplazije) ili karcinoida želuca, koji su zabilježeni u pokusima na životinjama (vidi poglavlje 5.3), može se isključiti u ljudi u slučaju liječenja od 1 godine.

Utjecaj liječenja pantoprazolom u trajanju dužem od jedne godine na endokrine parametre enzima štitnjače i jetre ne može se u potpunosti isključiti u skladu s ispitivanjima na životinjama.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetika

Pantoprazol se brzo apsorbira i postiže najviše koncentracije u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 20 mg. Najviše koncentracije u serumu od otprilike 1-1,5 μ g/ml se u prosjeku postižu nakon 2,0 h - 2,5 h

nakon primjene. Te vrijednosti ostaju konstantne nakon višestruke primjene. Volumen distribucije je oko 0,15 L/kg, a klirens oko 0,1 l/h/kg.

Završno poluvrijeme eliminacije je oko 1 h. Zabilježeno je nekoliko slučajeva ispitanika s odgođenom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola na protonske pumpe parijetalnih stanica, poluvrijeme eliminacije nije u korelaciji s puno dužim djelovanjem (inhibicija lučenja kiseline).

Farmakokinetika se ne mijenja nakon jedne ili ponovljene primjene. U rasponu doze od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenozne primjene.

Vežanje pantoprazola na bjelančevine u serumu je otprilike 98%. Pantoprazol se skoro isključivo metabolizira u jetri. Metaboliti pantoprazola se uglavnom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak u stolici. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije mnogo duža od poluvremena eliminacije pantoprazola.

Bioraspoloživost

Pantoprazol se potpuno apsorbira nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost pantoprazola iz tableta je oko 77%. Usporedno uzimanje hrane nije utjecalo na AUC, najviše koncentracije u serumu i samim time bioraspoloživost.

Svojstva u bolesnika/posebnih skupina ispitanika

Oko 3% evropskog stanovništva ima smanjenu funkciju enzima CYP2C19 i oni se nazivaju „slabim“ metaboličarima. Kod ovih pojedinaca metabolizam pantoprazola se vjerovatno uglavnom katalizira sa CYP3A4 enzimom. Posle uzimanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, područje ispod koncentracija-vrijeme krivulje bilo je oko 6 puta veće u „slabih“ metaboličara nego u pacijenata sa normalnom funkcijom CYP2C19 enzima. Glavni vršak plazmatske koncentracije bio je povećan za otprilike 60%. Ova rezultati nemaju uticaja na doziranje pantoprazola.

Nije potrebno smanjivati dozu kod primjene pantoprazola u bolesnika s ograničenom bubrežnom funkcijom (npr. u bolesnika na dijalizi). Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme eliminacije je kratko. Samo se vrlo male količine pantoprazola mogu dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umjereno odgođeno poluvrijeme eliminacije (2-3 h), ipak se brzo izlučuje te ne dolazi do akumulacije.

Iako su vrijednosti poluvremena eliminacije povećane na 3 do 6 h, a vrijednosti AUC-a za 3-5 puta u bolesnika s cirozom jetre (klase A i B prema Childu) u odnosu na zdrave ispitanike, najviše koncentracije u serumu su samo blaže povećane 1,3 puta u odnosu na zdrave ispitanike.

Manje povećanje AUC-a i Cmax u starijih zdravih ispitanika u odnosu na mlađe nije klinički relevantno.

Djeca

Nakon primjene pojedinačne oralne doze 20 ili 40 mg pantoprazola kod djece starosti između 5 i 16 godina AUC i Cmax su bili u rasponu koji je odgovarao kod odraslih. Nakon primjene pantoprazola u pojedinačnoj intravenskoj dozi od 0,8 ili 1,6 mg/kg kod djece između 2 i 16 godina, nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i starosti odnosno težine. AUC i volumen raspodjele su bili u skladu s podacima kod odraslih

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci o neškodljivosti ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na osnovi konvencionalnih ispitivanja farmakološke neškodljivosti, toksičnosti nakon ponovljene primjene i genotoksičnosti.

Tokom dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti na štakorima (što odgovara doživotnom liječenju), pronađene su neuroendokrine neoplazme. Osim toga, u jednom su ispitivanju pronađeni papilomi skvamoznih stanica u želucu štakora. Mehanizam koji dovodi do stvaranja karcinoida želuca supstituiranim benzimidazolima pažljivo je ispitan i omogućuje donošenje zaključka da se javlja kao sekundarna reakcija na izrazito povišene razine gastrina u serumu štakora tokom dugotrajnog liječenja velikim dozama.

Tokom dvogodišnjeg ispitivanja glodavaca, zabilježen je povećani broj tumora jetara u štakora (u samo jednom ispitivanju na štakorima) i ženki miševa. Taj se nalaz tumači velikom brzinom metabolizma pantoprazola u jetri.

Manje povećanje neoplastičnih promjena štitnjače zabilježeno je u skupini štakora koja je primala najveću dozu (200 mg/kg) tokom dvogodišnjeg ispitivanja. Pojava tih neoplazmi povezana je s promjenama koje uzrokuje pantoprazol u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Budući da je terapijska doza u ljudi mala, ne očekuju se nuspojave vezane uz štitnjaču.

Na osnovi ispitivanja mutagenosti, transformacije stanica i vezivanja DNK, zaključeno je da pantoprazol nema genotoksični potencijal.

Ispitivanja nisu dala dokaze o poremećaju plodnosti ili teratogenim učincima.

Penetracija u placentu je ispitivana u štakora i pokazalo se da se povećava u naprednim gestacijskim fazama. Stoga se koncentracija pantoprazola u fetusa povećava malo prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Manitol

Krospovidon
Hidroksipropilceluloza
Natrij laurilsulfat
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni
Talk

Magnezij stearat

Film ovojnica:

Polivinilni alkohol
Titan dioksid (E171)

Talk

Željezo oksid, žuti (E172)

Quinoline Yellow (E104)

Lecitin

Ksantanska guma

Gastrorezistentna ovojnica:

Metakrilatna kiselina/ etilakrilat kopolimer (1:1)

Natrij laurilsulfat

Polisorbat 80

Voda

Gliceril monostearat

Trietil citrat

Polisorbat 80

Tinta:

Željezo oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju pri temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

28 (2x14) gastrorezistentnih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al)

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih uputa o upotrebi i rukovanju.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Pliva d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.2-160/11 od 27.12.2011.

