SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA
Zipantola Protect
20 mg
gastrorezistentna tableta
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV
1 tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazol - natrij seskvihidrata.
Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK
Gastrorezistentna tableta.
Zipantola Protect od 20 mg su žute, ovalne, bikonveksne, glatke tablete, dijametra 8mm x 5,5mm.

4. KLINIČKI PODACI
4.1.Terapijske indikacije

Zipantola Protect je indikovana za kratkotrajno liječenje simptoma refluksa (npr. žgaravica, regurgitacija kiseline) kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena doza je 20 mg pantoprazola (jedna tableta) na dan.

Tablete je ponekad potrebno uzimati 2-3 uzastopna dana da bi se postiglo poboljšanje simptoma. Kad se simptomi potpuno povuku, liječenje se mora prekinuti. Bez savjeta ljekara liječenje ne smije trajati duže od 4 nedjelje.

Ukoliko se nakon 2 nedjelje kontinuiranog liječenja simptomi ne povuku, bolesnika se mora uputiti da potraži savjet ljekara.

Posebne populacije
Za starije bolesnike i one s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija
Zipantola Protect se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina jer nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene
Zipantola Protect 20 mg gastrorezistentne tablete se ne smiju žvakati niti lomiti, već ih se mora progutati cijele s tekućinom prije obroka.

4.3. Kontraindikacije
Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnika se mora uputiti da se obrati ljekaru ako:

- nenamjerno gubi na težini, ima anemiju, gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, stalno povraća ili povraća krv, jer u tom slučaju pantoprazol može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu teške bolesti. U takvim je slučajevima potrebno isključiti maligne bolesti.

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

- ima gastrički ulkus ili operaciju gastrointestinalnog trakta u anamnezi.
- trajno se simptomatski liječi od probavnih smetnji ili žgaravice tokom 4 ili više nedjelja
- ima žuticu, oštećenje jetre ili bolest jetre
- ima neku ozbiljnu bolest koja utiče na njegovo dobro opšte stanje.
- je stariji od 55 godina i ima nove ili nedavno promijenjene simptome.

Bolesnici s dugotrajnim ili ponavljanim simptomima indigestije ili žgaravice moraju redovno posjećivati ljekara. Posebno bolesnici stariji od 55 godina koji svakodnevno uzimaju bilo kakve lijekove bez recepta protiv žgaravice ili indigestije moraju konsultovati farmaceuta ili ljekara.

Bolesnici ne smiju istovremeno uzimati dodatni inhibitor protonske pumpe ili antagonist H2 receptora.

Ako su naručeni na endoskopiju ili urea-izdisajni test, bolesnici se prije uzimanja ovog lijeka moraju posavjetovati s ljekarom.

Bolesnike se mora upozoriti da tablete ne donose trenutno olakšanje tegoba. Poboljšanje simptoma može nastupiti već nakon prvog dana liječenja s pantoprazolom, ali ponekad je potrebno uzimati ga 7 dana da bi se postigla potpuna kontrola žgaravice.

Bolesnici ne smiju uzimati pantoprazol profilaktički.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Smanjena kiselost u želucu koja nastaje iz bilo kojeg razloga – uključujući uzimanje inhibitora protonske pumpe – povećava brojnost bakterija koje su inače prisutne u gastrointestinalnom traktu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost vodi do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija s npr. Salmonella, Campylobacter ili Clostridium difficile.

Teške kožne neželjene reakcije (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 opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pažljivo 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 (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebno na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Zipantola Protect. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tokom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišen nivo hromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom Zipantola Protect potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja nivoa CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se nivo CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

Sljedeći dodatni rizici smatraju se relevantnim pri dugotrajnoj primjeni:

Ovaj lijek namijenjen je samo za kratkotrajnu primjenu (do 4 nedjelje) (vidjeti dio 4.2). Bolesnike treba upozoriti na dodatne rizike dugotrajnog uzimanja lijekova i naglasiti nužnost propisivanja i redovnog nadzora.

Uticaj na apsorpciju vitamina B12

Kao i svi lijekovi koji blokiraju kiselinu, pantoprazol može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalmin) zbog hipohlorhidrije ili ahlorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili faktorima rizika za smanjenju apsorpciju vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Prelom kostiju

Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (> 1 godine), mogu umjereno povećati rizik od preloma kuka, zapešća i kičme, uglavnom kod starijih osoba ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od preloma za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog uticaja drugih faktora rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primati brigu u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Hipomagnezijemija

U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezijemija kod bolesnika koji su inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol liječeni kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8). Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcemijeom i/ili hipokalemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istovremeno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), ljekari moraju razmotriti praćenje nivoa magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tokom liječenja.

Zipantola Protect 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

Lijekovi sa farmakokinetikom apsorpcije ovisnom o pH
Pantoprazol može smanjiti apsorpciju aktivnih supstanci čija bioraspoloživost ovisi od želučanog pH (npr. ketokonazol).

Inhibitori HIV proteaze
Kontraindikovana je primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.3).

Antikoagulansi iz skupine kumarina (fenprokumon ili varfarin)
Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije kod istovremene primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet je prijavljeno nekoliko izolovanih slučajeva promjene INR-a (međunarodnog normalizovanog omjera) tokom istovremene primjene tih lijekova. Zbog toga se kod bolesnika koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon i varfarin) preporučuje nakon početka, završetka ili tokom neredovne primjene pantoprazola pratiti protrombinsko vrijeme/INR.

Metotreksat
Kod istovremene primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljen je porast nivoa metotreksata kod nekih bolesnika. Zbog toga u okolnostima kad se

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma ili psorijaze, treba razmisliti o privremenom prestanku primjene pantoprazola.

Druga ispitivanja interakcija
Pantoprazol se metabolizira u jetri preko citohrom P450 enzimskog sistema. Ispitivanja interakcija s karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom i oralnim kontraceptivom koji sadrži levonorgestrel i etinilestradiol nisu pokazala klinički značajne interakcije. MeĐutim, interakcije pantoprazola s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim enzimskim sistemom se ne mogu isključiti.
Nisu zabilježene interakcije s istovremeno uzimanim antacidima.

Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama
Kod 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 kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Pretklinička ispitivanja nisu dokazala oštećenu plodnost ili teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Pantoprazol se ne smije uzimati tokom trudnoće.

Dojenje
Pantoprazol i metaboliti pronađeni su u majčinom mlijeku kod ljudi. Učinak pantoprazola na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Pantoprazol se ne smije koristiti tokom dojenja.

Plodnost
Nije bilo dokaza smanjenja plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama
Pantoprazol nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se javiti neželjene reakcije poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa mašinama.

4.8. Neželjene reakcije
Sažetak sigurnosnog profila
Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika imati nuspojave.

Tabelarni popis nuspojava

Prijavljene su sljedeće neželjene reakcije pantoprazola.

Unutar sljedeće tabele neželjene reakcije su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji učestalosti:

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

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su poredane u padajućem nizu prema stepenu ozbiljnosti.

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

Učestalost / Organski sistem	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznato

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povišenja nivoa lipida (triglicerida, holesterola); promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; hipomagnezijemija hipokalcijemija([1]); hipokalijemija([1])
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji sna	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentisanost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; konfuzija (posebno kod predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamućen vid		
Poremećaji probavnog sistema	Polipi žlijezda fundusa (benigni)	Dijareja, mučnina / povraćanje; abdominalna napetost i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	Porast nivoa bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatoceluarno zatajenje

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip / egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN); reakcija na lijek sa eozinofilijom I sistemskim simptomima (DRESS); Erythema multiforme; foto-osjetljivost; subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Prelom zapešća, kuka ili kičme	Artralgija; mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i malaksalost	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

[1] Hipokalcijemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane sa pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4)

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije
Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije, 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 neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju direktno 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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju, 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 Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje
Doze do 240 mg primjenjivane intravenski tokom 2 minute dobro su se podnosile. Kako se pantoprazol u velikoj mjeri veže na proteine, ne dijalizira se lako.
U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatskog i potpornog liječenja, nema specifičnih terapijskih preporuka.

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe
ATC oznaka: A02BC02

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnom blokadom protonskih pumpi parijetalnih stanica želuca inhibira izlučivanje hloridne kiseline.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik, ciklički sulfenamid, u kiselim uslovima u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H+, K+-ATP-azu, tj. završnu fazu proizvodnje hloridne kiseline u želucu.

Inhibicija je ovisna o dozi i utiče na bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. Kod većine bolesnika nestanak simptoma žgaravice i refluksa kiseline postiže se u 1 nedjelji. Pantoprazol smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se nivo gastrina. Povećan nivo gastrina je reverzibilan. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalne razine staničnih receptora, može inhibirati lučenje hloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira daje li se aktivna supstanca peroralno ili intravenski.
Vrijednosti gastrina natašte 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 rezultat toga je u malom broju slučajeva uočeno blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipičnih hiperplazija) ili gastričkih karcinoida kakvi su utvrđeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.) nije zabilježeno kod ljudi.
Vrijednosti serumskog gastrina rastu tokom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA takođe raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišen nivo 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 nedjelje prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Retrospektivnom analizom 17 ispitivanja na 5960 bolesnika sa gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB) koji su liječeni monoterapijom s 20 mg pantoprazola, prema standardiziranoj metodologiji su procjenjivani simptomi povezani s refluksom kiseline, npr. žgaravica i regurgitacija kiseline. Izabrana ispitivanja morala su imati barem jedan simptom refluksa kiseline nakon 2 nedjelje. Dijagnoza GERB-a temeljila se na endoskopskoj procjeni, osim kod jednog ispitivanja u koje su bolesnici uključeni samo na osnovi simptomatologije.

U tim ispitivanjima, postotak bolesnika kod kojih je došlo do potpunog nestanka žgaravice nakon 7 dana bio je između 54,0% i 80,6% u skupini bolesnika na pantoprazolu. Nakon 14 i 28 dana, žgaravica je potpuno nestala kod 62,9% do 88,6%, odnosno 68,1% do 92,3% bolesnika.

Za potpuni nestanak regurgitacije kiseline dobiveni su slični rezultati kao i za žgaravicu. Kod 61,5% do 84,4% bolesnika regurgitacija kiseline je potpuno nestala nakon 7 dana, kod 67,7% do 90,4% nakon 14 dana, a kod 75,2% do 94,5% nakon 28 dana.

Pantoprazol se dosljedno pokazivao superiornim placebu i H2RA i neinferiornim u odnosu na ostale IPP-e. Stope olakšanja simptoma refluksa kiseline su u velikoj mjeri ovisile o početnom stupnju GERB-a.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Pantoprazol se nakon peroralne primjene potpuno i brzo apsorbira. Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Nakon jednokratne peroralne doze od 20 mg, prosječno se maksimalna

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

koncentracija u serumu (C_{max}) od oko 1-1,5 µg/ml postiže oko 2 do 2,5 sata nakon primjene (t_{max}) i ta vrijednost se ne mijenja nakon višekratne primjene.
Istovremeni unos hrane nema uticaja na bioraspoloživost (AUC ili C_{max}), ali povećava varijabilnost vremena početka apsorpcije (t_{lag}).

Distribucija
Volumen distribucije iznosi oko 0,15 l/kg, a vezanje za proteine seruma oko 98%.

Biotransformacija
Pantoprazol se metabolizira gotovo isključivo u jetri.

Eliminacija
Klirens je oko 0,1 l/h/kg, a poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) oko 1 sat. Bilo je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe unutar parijetalnih stanica, poluvijek eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicije lučenja kiseline).
Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom eliminiraju izlučivanjem putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje stolicom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulji od poluvijeka pantoprazola.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Kod primjene pantoprazola kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i bolesnike na dijalizi koja uklanja samo zanemarive količine pantoprazola) nije preporučeno smanjivati dozu. Kao i kod zdravih ispitanika, poluvijek pantoprazola je kratak. Iako glavni metabolit ima duži poluvijek (2-3 h), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre
Nakon primjene pantoprazola kod bolesnika s oštećenjem jetre (Child-Pugh stadiji A, B i C) vrijednosti poluvijeka se povećavaju na između 3 i 7 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-6, dok se C_{max} povećava samo za faktor 1,3 u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe
Manje povećanje AUC i C_{max} kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe ispitanike nije bilo klinički značajno.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene
Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u jednom ispitivanju, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kako supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumskog nivoa gastrina koje se javlja kod štakora tokom hroničnog liječenja visokim dozama.

Tokom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre kod štakora (u samo jednom ispitivanju na štakorima) i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metaboliziranja pantoprazola u jetri.

U skupini štakora koji su primali najveće doze (200 mg/kg) primijećen je u jednom dvogodišnjem ispitivanju blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači. Pojava takvih neoplazmi povezana je s pantoprazolom izazvanih promjena u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, ne očekuju se nuspojave lijeka na štitnjaču.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju kod štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti u potomstva (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima (C_{max}) približno 2x većima od kliničke izloženosti kod ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je težina tokom razdoblja oporavka bez primjene lijeka

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena je samo kod mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), za koje je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri- postnatalnom ispitivanju kod štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u poređenju s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju U ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi oštećenja plodnosti ili teratogeni učinci.
Prodiranje kroz placentu je ispitano na štakorima i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga je neposredno prije rođenja kod fetusa povećana koncentracija pantoprazola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete
Manitol
Magnezijum stearat
Dinatrijum fosfat
Mikrokristalna celuloza
Kroskarmeloza natrijum
natrijum škrob glikolat (tip A).

Film-ovojnica
Željezo oksid, žuti.

Gastrorezistentna ovojnica
Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1)
trietil citrat
hipromeloza.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju pri temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

14 (1x14) gastrorezistentnih tableta u blisteru (Al/Al), u kutiji.

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

Pliva Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)
Teva Pharma S.L.U.
Poligono Industrial Malpica c/C no. 4, Zaragoza, Španija

8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

9. Datum i broj dozvole za stavljanje lijeka u promet

Zipantola Protect, 20 mg, gastrorezistentna tableta: 04-07.3-1-8237/22 od 01.07.2024. godine

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.

10. Datum izrade sažetka karakteristika lijeka
01.07.2024. godine

Odobreno
ALMBIH
1.7.2024.