

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pepticaid®, 20 mg, gastrozistentne tablete

INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadrži:

pantoprazol 20 mg što odgovara 22,575 mg pantoprazol-natrijum, seskvihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 38,425 mg maltitola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Žute ovalne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pantoprazol je indikovano za upotrebu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih:

- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest.
- Dugotrajno lečenje i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa.

Pantoprazol je indikovano za upotrebu kod odraslih:

- Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod rizičnih grupa pacijenata kod kojih je neophodna kontinuirana NSAIL terapija (videti odeljak 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji:

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Preporučena oralna doza je jedna gastrozistentna tableta leka Pepticaid 20 mg dnevno.

Ublažavanje simptoma bolesti se postiže za 2 do 4 nedelje. Ako ovo nije dovoljno, izlečenje se obično postiže tokom naredne 4 nedelje.

Kada se simptomi povuku kontrola ponovnog javljanja simptoma može se sprovoditi uzimanjem po potrebi 20 mg pantoprazola dnevno. Ako se odgovarajuća kontrola simptoma ne može postići terapijom po potrebi, treba uzeti u obzir prelazak na kontinuiranu terapiju.

Dugotrajna terapija i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajnu terapiju, preporučuje se doza održavanja od jedne tablete leka Pepticaid 20 mg dnevno, koja se u slučaju relapsa, može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno. Za takve slučajeve postoji i lek Pepticaid 40 mg. Nakon oporavka od rekurentne epizode, doza se ponovo može smanjiti na 20 mg pantoprazola dnevno.

Odrasli:

Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod rizičnih grupa pacijenata kod kojih je neophodna kontinuirana NSAIL terapija.

Preporučena oralna doza je jedna gastrozistentna tableta leka Pepticaid 20 mg dnevno.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba se primeniti doza veća od 20 mg pantoprazola dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Zbog nedovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti leka, ne preporučuje se primena leka Pepticaid kod dece mlađe od 12 godina (videti odeljak 5.2).

Način primene:

Oralna upotreba.

Tablete ne treba žvakati ili lomiti, treba ih progutati cele sa malo vode 1 sat pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, potrebno je redovno pratiti vrednosti enzima jetre u toku terapije pantoprazolom, posebno pri dugotrajnoj primeni. U slučaju povećanja vrednosti enzima jetre, terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena sa lekovima NSAIL grupe

Primena leka Pepticaid od 20 mg za prevenciju gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) treba ograničiti kod pacijenata koji moraju da budu na kontinuiranoj terapiji NSAIL i imaju povećan rizik od nastanka gastrointestinalnih komplikacija. Povećan rizik treba proceniti prema individualnim faktorima rizika kao što su npr. starije životno doba (> 65 godina), anamnestički podaci o ranijim gastroduodenalnim ulkusima ili krvarenje iz gornjih partija digestivnog trakta.

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na terapiju pantoprazolom može da maskira simptome maligniteta želuca i može da odloži postavljanje dijagnoze. U prisustvu bilo kojih simptoma upozorenja (npr. značajan, neželjeni gubitak telesne mase, ponavljano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i u slučaju sumnje na gastrični ulkus ili njegovo prisustvo, potrebno je isključiti malignitet.

Ako i pored odgovarajuće terapije simptomi i dalje postoje, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja.

Istovremena primena sa inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija resorpcija zavisi od pH vrednosti u želucu, kao što je atazanavir, jer može doći do značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Uticaj na resorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i svi drugi lekovi koji blokiraju stvaranje želudačne kiseline mogu dovesti do smanjenja resorpcije vitamina B12 (cijanokobalamin) kao posledice hipo- ili ahloridrije. Ovo treba uzeti u obzir naročito tokom dugotrajne terapije kod pacijenata sa smanjenim rezervama vitamina B12 ili kod pacijenata koji imaju posebne faktore rizika za nastanak malapsorpcije vitamina B12 ili ako se pojave odgovarajući klinički simptomi.

Dugotrajna terapija

Pacijenti na dugotrajnoj terapiji, posebno dužoj od godinu dana, treba da su pod redovnim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije prouzrokovane bakterijama

Terapija pantoprazolom može da dovede do blagog povećanja rizika od nastanka gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

Hipomagnezemija

Kod pacijenata koji su lečeni inhibitorima protonske pumpe (PPI) kao što je pantoprazol tokom najmanje tri meseca u većini slučajeva tokom godinu dana, retko su prijavljeni slučajevi teškog oblika hipomagnezemije. Mogu se javiti ozbiljni simptomi hipomagnezemije kao što su zamor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularna aritmija, ali u početku mogu biti prikriveni i zato se mogu lako prevideti. Hipomagnezemija može da dovede do hipokalcemije i/ili hipokalemije (videti odeljak 4.8). Kod većine ovih pacijenata hipomagnezemija (i hipomagnezemija povezana sa hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se poboljšanja nakon primene magnezijuma i prekida terapije IPP.

Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili pacijenata koji sa inhibitorima protonske pumpe istovremeno uzimaju digoksin ili druge lekove koji mogu dovesti do hipomagnezemije (npr. diuretici), zdravstveni radnik treba da razmotri određivanje koncentracije magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije IPP i periodično tokom terapije.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se primenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (više od 1 godine), mogu umereno da povećaju rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, pretežno kod starijih osoba ili i u prisustvu drugih poznatih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da primena IPP može povećati ukupni rizik od fraktura za 10–40%. Ovom povećanju mogu doprineti i drugi faktori rizika. Pacijenti sa povećanim rizikom od osteoporoze zahtevaju posebnu negu u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje odgovarajućeg unosa vitamina D i kalcijuma.

Teške neželjene reakcije na koži (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Prijavljene su teške neželjene reakcije kože (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic*

symptoms, DRESS) povezane sa lečenjem pantoprazolom, a koje mogu biti životno-ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

U trenutku propisivanja leka, pacijente je potrebno savetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija i pažljivo ih pratiti zbog moguće pojave istih.

Ukoliko se pojave znaci i simptomi koji mogu ukazivati na navedene reakcije, odmah treba prekinuti terapiju pantoprazolom i razmotriti upotrebu druge terapije.

Subakutni kutani lupus erythematosus (engl. subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Primena inhibitora protonске pumpe se dovodi u vezu sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, naročito na regijama kože izloženim sunčevom zračenju, praćene artralgijom, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, dok bi lekar trebalo da razmotri prekid primene leka Pepticaid. SCLE nakon prethodne terapije inhibitorima protonске pumpe može povećati rizik od kasnijeg ispoljavanja SCLE prilikom primene drugih inhibitora protonске pumpe.

Uticaj na laboratorijske rezultate

Povećana koncentracija hromogranina A (CgA) može da utiče na ispitivanje prisustva neuroendokrinih tumora. Da bi se ovo izbeglo, terapiju lekom Pepticaid treba obustaviti najmanje 5 dana pre određivanja koncentracije CgA (videti odeljak 5.1). Ako se nakon početnog određivanja koncentracije CgA i gastrina ne vrate na referentne vrednosti, merenja treba ponoviti 14 dana nakon prestanka primene inhibitora protonске pumpe.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Pepticaid sadrži maltitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi čija je farmakokinetika zavisna od pH vrednosti želudačnog sadržaja

Usled izražene i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može da utiče na resorpciju lekova čija bioraspoloživost zavisi od pH vrednosti želudačnog sadržaja, npr. neki azolni antimikotici kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i ostali lekovi, kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija resorpcija zavisi od pH vrednosti želudačnog sadržaja, kao što je atazanavir, jer može doći do značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lekova (videti odeljak 4.4).

Ako se proceni da je istovremena primena inhibitora protonске pumpe i inhibitora HIV proteaze neizbežna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. virusnog opterećenja, engl. *virus load*). Dozu pantoprazola od 20 mg dnevno ne treba prekoračiti. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR. Međutim, prijavljeni su slučajevi povećane vrednosti INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su istovremeno koristili inhibitor protonске pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanje vrednosti INR i protrombinskog vremena može dovesti do neuobičajenog krvarenja, pa čak i do smrtnog ishoda. Kod pacijenta koji su na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom treba kontrolisati vrednosti INR-a i protrombinskog vremena (engl. *prothrombin time*, PT), kako ne došlo do njihovog povećanja.

Metotreksat

Prilikom istovremene primene velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe, kod nekih pacijenata je prijavljeno povećanje koncentracije metotreksata. Zbog toga je kod terapija koje zahtevaju primenu velikih doza metotreksata, npr. kod terapije kancera i psorijaza, potrebno razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcija

Pantoprazol se intenzivno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 i ostalih metaboličkih puteva uključujući i oksidaciju putem CYP3A4.

Studije interakcije sa lekovima koji se takođe metabolišu ovim putevima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonogestrel i etinilestradiol nisu pokazale klinički značajne interakcije.

Ne mogu se isključiti interakcije pantoprazola sa drugim lekovima ili jedinjenjima, koji se metabolišu putem ovog sistema enzima.

Rezultati opsežnih studija interakcija pokazale su da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje se metabolišu putem CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol) i ne remeti resorpciju digoksina povezanu sa P-glikoproteinom.

Nema interakcija tokom istovremene upotrebe sa antacidima.

Takođe su sprovedene studije u kojima je istovremeno primenjivan pantoprazol sa odgovarajućim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu utvrđene klinički značajne interakcije.

Lekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19:

CYP2C19 inhibitori, kao što je fluvoksamin, mogu da povećaju sistemska izloženost pantoprazolu. Potrebno je razmotriti smanjenje doze leka kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji velikim dozama pantoprazola ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Induktori enzima CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i kantaron (*Hypericum perforatum*) mogu da smanje koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi, koji se metabolišu posredstvom ovih enzima.

Uticaj na laboratorijske rezultate

Kod pacijenata koji su primali pantoprazol zabeleženi su lažno pozitivni rezultati u nekim skrining testovima urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti primenu druge metode za proveru pozitivnih rezultata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ukazuju da pantoprazol nema malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primenu leka Pepticaid tokom trudnoće.

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se pantoprazol izlučuje putem mleka. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u humano mleko, ali prijavljeni su slučajevi izlučivanja pantoprazola u mleko dojilja. Rizik po novorođenče/odojče se ne može isključiti. Zbog toga odluku o prekidu dojenja

ili prekidu/uzdržavanju od terapije pantoprazolom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije kod žene.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da primena pantoprazola ima uticaja na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Mogu se javiti neželjena dejstva leka poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovih neželjenih reakcija, pacijenti ne smeju upravljati motornim vozilom niti rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kod približno 5% pacijenata može se očekivati pojava neželjenih reakcija na lek.

U tabeli u nastavku, neželjene reakcije na pantoprazol prikazane su prema sledećoj klasifikaciji učestalosti:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Za neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog praćenja nije moguće primeniti definisanu klasifikaciju učestalosti, pa su ove reakcije kategorisane kao reakcije nepoznate učestalosti.

Unutar svake grupe po učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije na pantoprazol u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Učestalost Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			agranulocitoza	trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			hipersenzitivnost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji</i>			hiperlipidemija		hiponatremija;

<i>metabolizma i ishrane</i>			i povećanje koncentracije lipida (triglicerida, holesterola); promena telesne mase		hipomagnezemiya (videti odeljak 4.4); hipokalcemiya ⁽¹⁾ ; hipokalemija ⁽¹⁾
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		poremećaji spavanja	depresija (sa svim pogoršanjima)	dezorijentacija (sa svim pogoršanjima)	halucinacije; konfuzija (posebno kod pacijenata sa predispozicijama, kao i pogoršanje već postojećih simptoma)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		glavobolja; vrtoglavica	poremećaj čula ukusa		parestezije
<i>Poremećaji oka</i>			poremećaji vida /zamućen vid		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	polipi fundusnih žlezda (benigni)	dijareja; mučnina/ povraćanje; distenzija i nadutost abdomena; konstipacija; suva usta; bol i nelagodnost u abdomenu			mikroskopski kolitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		povećane vrednosti enzima jetre (transaminaze, GGT)	povećanje koncentracije bilirubina		hepatocelularna oštećenja; žutica; hepatocelularna insuficijencija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip/ egzantem/ erupcija na koži; pruritus	urtikarija; angioedem		<i>Stevens-Johnson-ov sindrom; Lyell sindrom (TEN); reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), erithema multiforme; fotosenzitivnost;</i>

					subakutni kutani <i>lupus</i> <i>eritematodes</i> (videti odeljak 4.4);
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	artralgija; mialgija		spazam mišića ⁽²⁾
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					tubulointersticijalni nefritis (TIN) (sa mogućom progresijom do insuficijencije bubrega)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>			ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		astenija, slabost, malaksalost	porast telesne temperature; periferni edemi		

¹ Hipokalcemija i/ili hipokalemija može biti povezana sa pojavom hipomagnezemije (videti odeljak 4.4)

²Spazam mišića je posledica elektrolitnog disbalansa

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema poznatih simptoma predoziranja kod ljudi.

Sistemska izloženost dozi do 240 mg primenjene intravenskim putem tokom 2 minuta dobro je tolerisana.

S obzirom na to da se pantoprazol u velikom procentu vezuje za proteine plazme, ne eliminiše se lako dijalizom.

U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, ne mogu se dati druge specifične preporuke.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za poremećaje aciditeta; Inhibitori protonske pumpe

ATC šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu putem specifične blokade protonskih pumpi parijetalnih ćelija.

Pantoprazol prelazi u aktivnu formu u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama gde inhibira enzim H⁺, K⁺-ATP-azu, tj. završnu fazu stvaranja hlorovodonične kiseline u želucu.

Inhibicija je dozno zavisna i deluje i na bazalnu i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata, do povlačenja simptoma dolazi nakon dve nedelje. Kao i sa drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H₂ receptora, pantoprazol dovodi do smanjene kiselosti u želucu, a samim tim i do povećanja gastrina koje je proporcionalno smanjenju kiselosti. Povećanje sekrecije gastrina je reverzibilno. S obzirom na to da se pantoprazol vezuje za enzime distalno u odnosu na nivo ćelijskih receptora, ova supstanca može uticati na inhibiciju sekrecije hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Dejstvo je isto bilo da se lek primenjuje oralnim ili intravenskim putem.

Farmakodinamsko dejstvo

Vrednosti gastrina natešte se povećavaju tokom primene pantoprazola. Kod kratkotrajne primene, u većini slučajeva vrednosti gastrina ne prelaze gornju granicu normalnih vrednosti. Tokom dugotrajne terapije, u većini slučajeva se vrednosti gastrina udvostručuju. Međutim, izrazito povećanje se javlja samo u izolovanim slučajevima. Kao rezultat toga, blago do umereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija (engl. *specific endocrine cells*, ECL) želuca je uočeno u retkim slučajevima za vreme dugotrajne terapije (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, na osnovu do sada sprovedenih studija, formiranje karcinoidnih prekursora (neuobičajena hiperplazija) ili gastričnih karcinoida koji su zabeleženi u eksperimentima na životinjama (videti odeljak 5.3), nisu zabeleženi kod ljudi.

Prema rezultatima istraživanja na životinjama, kod dugotrajne primene pantoprazola u trajanju dužem od jedne godine, ne može se potpuno isključiti uticaj na endokrine parametre tireoidne žlezde.

Tokom primene antisekretornih lekova, koncentracija gastrina u serumu se povećava kao odgovor na smanjenje sekrecije želudačne kiseline. Takođe zbog smanjenja želudačne kiselosti dolazi do povećanja koncentracije CgA. Povećana koncentracija CgA može da utiče na laboratorijska ispitivanja prisustva neuroendokrinih tumora.

Dostupni objavljeni dokazi ukazuju na to da je potrebno obustaviti primenu inhibitora protonske pumpe između 5 dana i 2 nedelje pre određivanja koncentracije CgA. Ovaj prekid omogućava da se koncentracija CgA, koja može biti lažno povećana usled lečenja inhibitorima protonske pumpe, vrati u okvire referentnih vrednosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Pantoprazol se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija aktivne supstance se postiže čak i nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. U proseku, maksimalne koncentracije u serumu od približno 1-1,5 mikrograma/mL postižu se tokom 2-2,5 sata nakon primene doze i ostaju konstantne čak i nakon višestrukog doziranja.

Farmakokinetika se ne menja nakon pojedinačnog ili višestrukog doziranja. U rasponu doza od 10 mg do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene. Utvrđeno je da je ukupna bioraspoloživost gastrozistentne tablete približno 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na vrednost PIK (površina ispod krive), maksimalnu koncentraciju u plazmi i time bioraspoloživost. Primena pantoprazola sa hranom povećava se samo varijabilnost vremena početka resorpcije (t_{lag} , eng. *lag time*).

Distribucija

Vezivanje pantoprazola za proteine plazme iznosi otprilike 98%. Volumen distribucije iznosi otprilike 0,15 L/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se skoro u potpunosti metaboliše u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 sa posledičnom sulfatnom konjugacijom; drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 1 sat i klirens je približno 0,1 L/h/kg. Zabeleženo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom.

Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske pumpe parijentalnih ćelija poluvreme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim vremenom aktivnosti (inhibicije sekrecije želudačne kiseline).

Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put eliminacije (približno 80%) za metabolite pantoprazola, ostatak se eliminiše putem fecesa. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatima. Poluvreme eliminacije glavnog metabolita (otprilike 1,5 sat) nije mnogo duže od pantoprazola.

Posebne grupe pacijenata

Slabi metabolizeri

Približno 3% evropske populacije ima smanjenu funkciju enzima CYP2C19 i oni se nazivaju slabi metabolizeri. Kod ovih osoba metabolizam pantoprazola je verovatno uglavnom katalizovan enzimom CYP3A4. Nakon primene pojedinačne doze pantoprazola od 40 mg, vrednost PIK pantoprazola bio je približno 6 puta veći kod slabih metabolizera nego kod osoba sa očuvanom funkcijom enzima CYP2C19 (ekstenzivni metabolizeri). Srednja vrednost maksimalnih koncentracija u plazmi bila je povećana za približno 60%. Ovi nalazi ne utiču na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se smanjenje doze kada se pantoprazol primenjuje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko.

Samo mala količina pantoprazola se uklanja dijalizom. Iako je poluvreme eliminacije glavnog metabolita umereno produženo (2-3 sata), izlučivanje se ipak dešava dovoljno brzo da ne dođe do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre

Iako su kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema *Child Pugh*) vrednosti poluvremena eliminacije povećane na 3 do 6 sati, a vrednosti PIK povećane za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu se samo blago povećava za faktor 1,3, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Stariji pacijenti

Neznatno povećanje površine ispod krive PIK-a i C_{max} kod starijih dobrovoljaca u poređenju sa mlađim ispitanicima takođe nije od kliničkog značaja.

Pedijatrijska populacija

Nakon primene pojedinačne oralne doze pantoprazola od 20 mg ili 40 mg kod dece uzrasta od 5 do 16 godina, površina ispod krive PIK i C_{max} su bili u rasponu odgovarajućih vrednosti kod odraslih.

Nakon primene pojedinačne intravenske doze pantoprazola od 0,8 ili 1,6 mg/kg kod dece uzrasta od 2 do 16 godina nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i uzrasta ili telesne mase. Vrednost PIK i volumen distribucije bili su u skladu sa podacima dobijenim kod odraslih osoba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosti farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne štetne efekte leka na ljude.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, pronađena je neuroendokrina neoplazma. Pored toga, u predželucu pacova utvrđen je skvamocelularni papilom. Pažljivo je ispitan mehanizam kojim supstituisani benzimidazoli dovode do stvaranja gastričnih karcinoida, i zaključeno je da je to sekundarna reakcija na izrazito povećanje koncentracije gastrina u serumu koji se javlja kod pacova tokom hronične terapije velikim dozama. U dvogodišnjim studijama, kod pacova i ženki miševa je uočen porast broja tumora jetre, što se objašnjava visokim stepenom metabolizma pantoprazola u jetri.

U grupi pacova koja je primala najveće doze (200 mg/kg) zabeleženo je blago povećanje neoplastičnih promena tireoidne žlezde. Pojava ovih neoplazmi se povezuje sa promenama u metabolizmu tiroksina u jetri pacova pod dejstvom pantoprazola. S obzirom na to da je terapijska doza za ljude mala, na tiroidnim žlezdama se ne očekuju neželjena dejstva.

U peri-postnatalnoj studiji reprodukcije na pacovima, namenjenoj proceni razvoja kostiju, primećeni su znaci toksičnosti kod potomaka (mortalitet, smanjena srednja vrednost telesne mase, smanjena srednja vrednost dobijanja na telesnoj masi i smanjen rast kostiju) zabeleženi su pri izloženostima (C_{max}) približno dva puta većoj nego kod ljudi tokom kliničke primene. Do kraja faze oporavka, parametri kostiju su bili slični u svim grupama, i vrednosti telesne mase i pokazali su reverzibilnost nakon perioda oporavka bez primene leka. Povećanje mortaliteta je zabeleženo samo kod mladunaca pacova u periodu pre prestanka dojenja (do 21 dan starosti) za koje je procenjeno da odgovaraju odojčadi uzrasta do 2 godine. Nije jasan značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju.

U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju kod pacova, sa nešto manjim dozama nisu zabeleženi štetni uticaji pri dozi od 3 mg/kg, u poređenju sa primenom manje doze od 5 mg/kg u ovom ispitivanju.

Ispitivanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju plodnosti ili teratogenim uticajima.

Kod pacova je ispitivana sposobnost pantoprazola da prodire kroz placentu i utvrđeno je da se povećava sa napredovanjem trudnoće. Kao rezultat toga, neposredno pred porođaj su povećane koncentracije pantoprazola kod fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- maltitol;
- krospovidon;
- karmeloza-natrijum;
- natrijum-karbonat;
- kalcijum stearat.

Omotač:

- metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1;
- trietilcitrat.

Omotač I:

- polivinil alkohol;
- talk;
- titan-dioksid;
- makrogol 3350;
- lecitin;
- gvožđe (III)-oksid, žuti;
- natrijum-karbonat.

Omotač II:

- polivinil alkohol;
- talk;
- titan-dioksid;
- makrogol 3350;
- lecitin;
- gvožđe (III)-oksid, žuti.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 14 x (20 mg):

Unutrašnje pakovanje je blister (AL/AL) sa 14 gastrozistentnih tableta .

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze jedan blister od 14 gastrozistentnih tableta (ukupno 14 gastrozistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 28 x (20 mg):

Unutrašnje pakovanje je blister (AL/AL) sa 14 gastrozistentnih tableta .

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera od po 14 gastrozistentnih tableta (ukupno 28 gastrozistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC,
Beogradski put bb,
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 14 x (20 mg):
000457491 2023

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 28 x (20 mg):
000457330 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 14 x (20 mg):
Datum prve dozvole: 08.07.2013.
Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2024.

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 28 x (20 mg):
Datum prve dozvole: 28.06.2022.
Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2024.