

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pepticaid®, 40 mg, gastrozistentne tablete
INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadrži:
pantoprazol 40 mg, što odgovara 45,15 mg pantoprazol-natrijum, seskvihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna tableta sadrži 76,850 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

Lek Pepticaid je indikovano za upotrebu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i stariji:

- refluksni ezofagitis.

Kod odraslih pantoprazole je indikovano kod:

- eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) u kombinaciji sa odgovarajućom antibiotskom terapijom kod pacijenata sa ulkusima koji su povezani sa *H. pylori*;
- ulkus želuca i duodenuma;
- *Zollinger-Ellison*-ov sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji:

Refluksni ezofagitis

Jedna gastrozistentna tableta leka Pepticaid dnevno.

U pojedinačnim slučajevima doza može biti udvostručena (do 2 tablete na dan), posebno kada izostane odgovor na drugu terapiju. Period od 4 nedelje je najčešće dovoljan za lečenje refluksnog ezofagitisa. Ako ovo nije dovoljno, izlečenje se obično postiže u naredne 4 nedelje.

Odrasli

Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji sa dva odgovarajuća antibiotika

U slučajevima duodenalnog ili želučasnog ulkusa i sa potvrđenom infekcijom *Helicobacter pylori*, eradikaciju treba postići kombinovanom terapijom.

Treba uzeti u obzir nacionalne preporuke i vodiče dobre kliničke prakse u vezi sa rezistencijom bakterije i upotrebom odgovarajuće antibakterijske terapije. Za eradikaciju *Helicobacter pylori*, zavisno od rezistencije, preporučuju se sledeće kombinacije:

a) 2 x 1 Pepticaid gastrozistentna tableta na dan

+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan

+ 2 x 500 mg klaritromicina na dan

b) 2 x 1 Pepticaid gastrozistentna tableta na dan

+ 2 x 400-500 mg metronidazola na dan (ili 500 mg tinidazola)

+ 2 x 250-500 mg klaritromicina na dan

c) 2 x 1 Pepticaid gastrozistentna tableta na dan

+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan

+ 2 x 400-500 mg metronidazola na dan (ili 500 mg tinidazola).

U kombinovanoj terapiji za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije, drugu tabletu leka Pepticaid treba uzeti 1 sat pre večernjeg obroka. Kombinovana terapija se primenjuje 7 dana, a primena se može produžiti za još 7 dana do ukupno dve nedelje trajanja terapije.

Ako je, da bi se postiglo izlecenje ulkusa, indikovana dalja terapija pantoprazolom, treba pratiti preporuke koje se odnose na doziranje kod duodenalnog i gastričnog ulkusa.

Ako kombinovana terapija ne može da se primeni, npr. ukoliko je pacijent sa negativnim nalazom *Helicobacter pylori*, potrebno je pratiti sledeće preporuke za doziranje koje se odnose na monoterapiju lekom Pepticaid, 40 mg:

Terapija ulkusa želuca

Jedna gastrozistentna tableta leka Pepticaid na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrozistentne tablete leka Pepticaid na dan) posebno kada ne postoji odgovor na drugu terapiju. U većini slučajeva, terapija ulkusa želuca obično traje 4 nedelje. Ako ovakva terapija nije dovoljna, izlecenje se obično postiže u toku naredne 4 nedelje.

Terapija ulkusa duodenuma

Jedna gastrozistentna tableta leka Pepticaid na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrozistentne tablete leka Pepticaid na dan) posebno kada ne postoji odgovor na drugu terapiju. U većini slučajeva za terapiju duodenalnog ulkusa neophodna je dvonedeljna terapija. Ako ovo nije dovoljno, izlecenje će se u većini slučajeva postići u toku naredne dve nedelje.

Zollinger-Ellison sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije

Za dugotrajno lečenje Zollinger-Ellison sindroma i drugih patoloških stanja hipersekrecije pacijenti treba da započnu lečenje sa 80 mg na dan (2 gastrozistentne tablete leka Pepticaid 40 mg). Zatim, doza se može individualno titrirati u zavisnosti od sekrecije želučane kiseline.

Kod primene doza većih od 80 mg dnevno, doza se mora podeliti i uzimati dva puta dnevno. Moguće je i privremeno povećanje dnevne doze pantoprazola iznad 160 mg, ali je ne treba primenjivati duže nego što je potrebno da bi se postigla odgovarajuća kontrola sekrecije želučane kiseline.

Nema ograničenja trajanja terapije Zollinger-Ellison-ovog sindroma i ostalih oboljenja praćenih patološkom hipersekrecijom želučane kiseline; terapiju treba primenjivati onoliko dugo koliko to klinički pokazatelji zahtevaju.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne sme se premašiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (za ovu namenu dostupne su gastrozistentne tablete od 20 mg pantoprazola). S obzirom na to da trenutno nema dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti primene pantoprazola u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa umerenim i teškim poremećajem funkcije jetre, ovaj lek se ne sme primenjivati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. S obzirom na to da trenutno nema dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti primene pantoprazola u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ovaj lek se ne sme primenjivati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod ovih pacijenata (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 uzrasta mlađeg od 12 godina (videti odeljak 5.2).

Način primene:

Oralna upotreba.

Tablete ne treba lomiti ili žvakati, 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, ovu terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Kombinovana terapija

U slučaju kombinovane terapije, videti *Sažetke karakteristika leka* za druge, istovremeno primenjivane lekove.

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 se i pored odgovarajuće terapije simptomi ne povlače, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja.

Istovremena primena sa inhibitorima HIV proteaze

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

Uticaj na resorpciju vitamina B12

Kod pacijenata sa *Zollinger-Ellison*-ovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol (kao i drugi lekovi koji blokiraju sekreciju želučane

kiseline) može smanjiti resorpciju vitamina B12 (cijankobalamin) usled hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba imati u vidu kod pacijenata sa smanjenim rezervama ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12, koji su na dugotrajnoj terapiji pantoprazolom ili kada se kod njih primete posledični klinički simptomi smanjene resorpcije vitamina B12.

Dugotrajna terapija

Pacijenti na dugotrajnoj terapiji, posebno dužoj od jedne godine, treba da su pod redovnim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

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

Hipomagnezemija

Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonске pumpe kao što je pantoprazol, u periodu od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva i godinu dana, retko su prijavljeni slučajevi teškog oblika hipomagnezemije. Mogu se ispoljiti ozbiljni simptomi hipomagnezemije, kao što su zamor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali u početku mogu biti prikriveni i zato se mogu lako prevideti. Hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (videti odeljak 4.8). Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezemija (i hipomagnezemija povezana sa hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se popravlja nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonске pumpe.

Kod pacijenata koji su na produženoj terapiji ili koji uzimaju inhibitore protonске pumpe sa digoksinom ili drugim lekovima koji mogu dovesti do hipomagnezemije (npr. diuretici), zdravstveni radnik treba da razmotri određivanje koncentracije magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije inhibitorima protonске pumpe i periodično tokom terapije.

Frakture kostiju

Inhibitori protonске pumpe, posebno kada se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (više od 1 godine), mogu umereno da povećaju rizik od nastajanja frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, pretežno kod starijih ili u prisustvu ostalih prepoznatih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da primena inhibitora protonске pumpe može povećati ukupan rizik od nastanka fraktura za 10-40 %. Ovom povećanju mogu doprineti i drugi faktori rizika. Pacijenti koji su izloženi povećanom riziku od nastanka 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 a povezano sa uzimanjem pantoprazola, uključujući multiformni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

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 ove reakcije, odmah treba prekinuti terapiju pantoprazolom i razmotriti upotrebu druge terapije.

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

Primena inhibitora protonске pumpe je povezana sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, naročito na regijama kože izloženim sunčevom zračenju, i ukoliko pojavu ovih simptoma prati i artralgiya, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, dok lekar treba 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.

Uticao na laboratorijske rezultate

Povećana koncentracija hromogranina A (CgA) može ometati ispitivanja 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, potrebno je ponoviti analizu 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-a i protrombinskog vremena može dovesti do neuobičajenog krvarenja, čak 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

Prijavljeno je da istovremena primena velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonске pumpe dovodi do povećanja koncentracije metotreksata kod nekih pacijenata. Zbog toga je kod terapija koje zahtevaju primenu velikih doza metotreksata, npr. kod terapije kancera i psorijaza, potrebno razmotriti privremenu obustavu 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 može se isključiti interakcija pantoprazola sa drugim lekovima ili jedinjenjima koji se metabolišu putem istog 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, amoksisilin). Nisu utvrđene klinički značajne interakcije.

Lekovi koji inhibiraju/indukuju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19, 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 kantarion (*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

Ograničen broj podataka kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ukazuju da pantoprazol nema malformativnu ili fetoneonatalnu 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 neželjene reakcije 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 mogu se očekivati neželjene reakcije 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 studijama 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 metabolizma i ishrane</i>			hiperlipidemija i povećanje koncentracije lipida (triglicerida, holesterola); promene telesne mase		hiponatremija; hipomagnezemija (videti odeljak 4.4); hipokalcemija ⁽¹⁾ hipokalemija ⁽¹⁾
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		poremećaji spavanja	depresija (sa svim pogoršanjima)	dezorijentacija (sa svim pogoršanjima)	halucinacija, konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje već postojećih simptoma)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		glavobolja; vrtoglavica	poremećaj ukusa		parestezije
<i>Poremećaji oka</i>			poremećaji vida / zamućen vid		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	polipi fundusnih	dijareja; mučnina/povraćanje;			mikroskopski kolitis

	žlezda (benigni)	nadimanje i gasovi; konstipacija; suva usta; bol i nelagodnost u abdomenu			
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		povećanje vrednosti enzima jetre (transaminaze, GGT)	povećane koncentracije bilirubina		hepatocelularna oštećenja; žutica; hepatocelularna insuficijencija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip/egzantem/erupcija po koži, pruritus	urtikarija; angioedem		<i>Stevens-Johnson-ov sindrom; Lyell – ov sindrom;</i> reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms -DRESS</i>); <i>erithema multiforme;</i> fotosenzitivnost; subakutni kutani lupus eritematodes (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 (sa mogućom progresijom do insuficijencije bubrega)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>			ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka</i>		astenija, zamor i osećaj slabosti	porast telesne temperature; periferni edem		

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

² Spazam 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

Nisu poznati simptomi 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 može se lako ukloniti dijalizom.

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

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 vrši inhibiciju enzima H⁺/K⁺-ATP-aze, tj. završnu fazu stvaranja hlorovodonične kiseline u želucu. Step en inhibicije zavisi od doze i utiče kako na osnovnu, tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata do povlačenja simptoma dolazi nakon 2 nedelje. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora H₂ receptora, lečenje pantoprazolom uzrokuje smanjenu kiselost u želucu, a tako i povećanje gastrina srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje sekrecije gastrina je reverzibilno. S obzirom na to da se pantoprazol vezuje za enzim distalno u odnosu na nivo ćelijskog receptora, on može da inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije ostalim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Dejstvo je isto, bilo da se lek primenjuje oralnim ili intravenskim putem.

Farmakodinamsko dejstvo

Vrednosti gastrina se povećavaju tokom primene pantoprazola. Kod kratkotrajne primene, u većini slučajeva vrednosti gastrina ne prelaze gornju granicu normalnih vrednosti. Za vreme dugotrajne terapije, vrednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju.

Međutim, izrazito povećanje vrednosti se javlja samo u izolovanim slučajevima. Kao rezultat toga, u malom broju slučajeva tokom dugotrajne primene zabeležen je blago do umereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija (engl. *specific endocrine cells*, ECL) u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, na osnovu dosad sprovedenih studija, formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričnih karcinoida koji su zabeleženi u eksperimentima na životinjama (videti odeljak 5.3), nije zabeleženo 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 utiču na laboratorijska ispitivanja prisustva neuroendokrinih tumora.

Dostupni objavljeni podaci 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, koji može biti lažno povećan 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 40 mg. U proseku, maksimalne koncentracije u serumu od približno 2-3 mikrograma/mL postižu se tokom prosečno 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 apsolutna bioraspoloživost iz 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 je 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 kasnijom sulfatnom konjugacijom. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 1 sat a klirens je približno 0,1 L/h/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitivanja sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonsku pumpu parijetalnih ćelija, poluvreme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim vremenom aktivnosti (inhibicija sekrecije želudačne kiseline).

Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put eliminacije (otprilike 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 za glavni metabolit (približno 1,5 sat) nije mnogo duže nego kod 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, vrednosti 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 može dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umereno produženo poluvreme eliminacije (2-3 sata), izlučivanje je i dalje brzo, tako da ne dolazi do akumulacije leka.

Oštećenje funkcije jetre

Iako su kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema *Childu*) vrednosti poluvremena eliminacije povećane na 7 do 9 sati, a vrednosti površine ispod krive (PIK) povećane za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu se samo neznatno povećava za faktor 1,5 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 bezbednosne 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 pronađen je skvamocelularni papilom. Pažljivo je ispitan mehanizam kojim supstituisani benzimidazoli dovode do stvaranja gastričnih karcinoida, i došlo se do zaključka da je to sekundarna reakcija na izrazito povećanje koncentracije gastrina u serumu koji se javlja kod pacova tokom hronične terapije velikim dozama leka. 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 na potomstvo (mortalitet, smanjena srednja vrednost telesne mase, smanjena srednja vrednost porasta telesne mase i smanjen rast kostiju) zabeleženi su pri izloženostima (C_{max}) približno 2 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 prijavljeno je samo kod mladunaca pacova u periodu pre prestanka dojenja (do 21 dan starosti), za koje je procenjeno da odgovara životnom dobu dece uzrasta od 2 godine. Značaj ovog zapažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan.

U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju kod pacova u sa nešto manjim dozama nije pokazalo štetne uticaje pri dozi od 3 mg/kg, u poređenju 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 prodiere 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/etil akrilat 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

Nije poznata.

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 (40 mg):

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

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

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 28 x (40 mg):

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

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa 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 (40 mg):

Broj poslednje obnove dozvole: 000457331 2023

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 28 x (40 mg):

Broj poslednje obnove dozvole: 000457335 2023

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

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 14 x (40 mg):

Datum prve dozvole: 08.07.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2024.

Pepticaid, gastrozistentne tablete, 28 x (40 mg):

Datum prve dozvole: 28.06.2022.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2024.