

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pepticaid® control, 20 mg, gastrozistentne tablete

INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 gastrozistentna tableta sadži:

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadži 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

Kratkotrajno lečenje refluksnih simptoma (na primer gorušice, regurgitacije kiseline) kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Možda će biti potrebno da se tablete uzimaju 2-3 dana uzastopno da bi se postiglo olakšanje simptoma. Kada nastupi potpuno olakšanje simptoma, terapiju treba prekinuti. Terapiju ne treba uzimati duže od 4 nedelje bez konsultacije sa lekarom.

Ukoliko ne dođe do olakšanja simptoma u toku 2 nedelje neprekidnog lečenja, pacijent bi trebalo da se obrati lekaru.

Posebna populacija

Nije neophodno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Pepticaid control kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, usled nedostatka podataka o efikasnosti i bezbednosti leka.

Način primene

Gastrorezistentne tablete Pepticaid control od 20 mg ne treba žvakati ili lomiti, već ih treba progutati cele sa vodom pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijente bi trebalo uputiti da se posavetuju sa lekarom ako:

- imaju neplanirani gubitak telesne mase, anemiju, gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, uporno povraćanje ili povraćanje krvi, jer se na taj način mogu prikriti simptomi i odložiti dijagnoza teških stanja. U ovim slučajevima bi trebalo isključiti malignitet;
- su prethodno imali čir na želucu ili hiruršku intervenciju na gastrointestinalnom traktu;
- su na kontinuiranoj terapiji zbog lošeg varenja ili gorušice tokom 4 ili više nedelja;
- imaju žuticu, oštećenje funkcije jetre, ili oboljenje jetre;
- boluju od bilo koje teške bolesti koja utiče na opšte stanje organizma;
- su stariji od 55 godina sa novim ili nedavno promenjenim simptomima.

Pacijenti sa dugotrajnim rekurentnim simptomima lošeg varenja ili gorušice treba da se javljaju svom lekaru u dogovorenim intervalima. Posebno pacijenti stariji od 55 godina, koji svakodnevno uzimaju neki od lekova koji se izdaju bez lekarskog recepta za loše varenje ili gorušicu, bi o tome trebalo da obaveste svog farmaceuta ili lekara.

Pacijenti ne treba da upotrebljavaju istovremeno neki drugi inhibitor protonske pumpe ili H₂-antagonist.

Pacijenti treba da zatraže savet od svog lekara pre uzimanja ovog leka ako treba da rade endoskopski pregled ili urea izdisajni test.

Pacijente treba posavetovati da tablete nisu namenjene da pruže trenutno ublažavanje simptoma.

Pacijenti mogu očekivati ublažavanje simptoma nakon približno jednog dana terapije pantoprazolom, ali može biti potrebna primena tokom 7 dana kako bi se postigla potpuna kontrola gorušice.

Pacijenti ne treba da pantoprazol uzimaju preventivno.

Gastrointestinalne bakterijske infekcije

Smanjeno lučenje kiseline u želucu, iz bilo kojih razloga – uključujući primenu inhibitore protonske pumpe – povećava broj bakterija uobičajeno prisutnih u gastrointestinalnom traktu. Terapija lekovima koji smanjuju lučenje kiseline dovodi do blagog povećanja rizika od nastanka gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *Clostridium difficile*.

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

Tokom primene pantoprazola su prijavljene teške neželjene reakcije na koži, nepoznate učestalosti, kao što su multiformni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti životno-ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, a čija je učestalost nepoznata (videti odeljak 4.8).

Pacijente je potrebno upozoriti na znake i simptome koji ukazuju na pojavu ovih reakcije i pažljivo ih pratiti.

U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na navedene reakcije, odmah prekinuti sa primenom pantoprazola i razmotriti upotrebu druge terapije.

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

Primena inhibitora protonске pumpe je povezana sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, posebno na delovima kože koji su izloženi sunčevom zračenju, i ukoliko su praćene pojavom artralgijske, pacijentu je potrebno odmah ukazati medicinsku pomoć i lekar treba da razmotri prekid terapije lekom Pepticaid control. Pojava SCLE nakon ranije terapije inhibitorom protonске pumpe ispoljavanja SCLE prilikom buduće primene drugih inhibitora protonске pumpe.

Uticaј na laboratorijske rezultate

Povećana koncentracija hromogranina A (CgA) može interferirati sa testovima za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Kako bi se izbegla ova interferencija, potrebno je prekinuti terapiju lekom Pepticaid control najmanje 5 dana pre određivanja koncentracije CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se nakon početnog određivanja, koncentracije CgA i gastrina ne vrata na referentne vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon obustavljanja terapije inhibitorom protonске pumpe.

Sledeći dodatni rizici su relevantni pri dugotrajnoj primeni:

Ovaj lek je namenjen samo za kratkotrajnu primenu (do 4 nedelje) (videti odeljak 4.2).

Potrebno je upozoriti pacijente o dodatnim rizicima pri dugotrajnoj primeni lekova i naglasiti potrebu za propisivanjem i redovnim kontrolama.

Uticaј na resorpciju vitamina B12:

Kao i svi lekovi koji blokiraju sekreciju želudačne kiseline, pantoprazol može smanjiti resorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) 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 primete odgovarajući klinički simptomi smanjene resorpcije vitamina B12.

Frakture kostiju:

Inhibitori protonске pumpe, posebno ako se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg perioda (> 1 godine), mogu umereno povećati rizik od preloma kuka, ručnog zgloba i kičme, naročito kod starijih pacijenata ili u prisustvu drugih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonске pumpe mogu povećati ukupan rizik od preloma za 10-40%. Ovom povećanju mogu doprineti i drugi faktori rizika. Pacijenti sa rizikom od osteoporoze zahtevaju posebnu negu, u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje adekvatnog unosa vitamina D i kalcijuma.

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 teški simptomi hipomagnezemije, kao što su zamor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali mogu početi podmuklo i zato se mogu 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 poboljšava nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonске pumpe.

Kod pacijenata kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonске pumpe ili koji sa inhibitorima protonске pumpe istovremeno uzimaju digoksin ili lekove koji mogu prouzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), lekar treba da razmotri određivanje koncentracije magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije inhibitorom protonске pumpe i periodično tokom terapije.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Pepticaid control 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 resorpcija zavisna od pH vrednosti želudačnog sadržaja:

Lek Pepticaid control može smanjiti resorpciju aktivnih supstanci čija bioraspoloživost zavisi od pH vrednosti u želucu (npr. ketokonazol).

Inhibitori HIV proteaze:

Kontraindikovana je istovremena primena pantoprazola i inhibitora HIV proteaze čija zavisi od pH vrednosti želudačnog sadržaja, kao što su atazanavir, nelfinavir, a usled značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (videti odeljak 4.3).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin):

Iako u kliničkim farmakokinetičkim studijama nisu primećene interakcije tokom istovremene primene pantoprazola sa fenprokumonom ili varfarinom, u postmarketinškom periodu je prijavljeno nekoliko izolovanih slučajeva promene vrednosti INR (engl. *International Normalized Ratio*, INR). Prema tome, kod pacijenata koji su na terapiji kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin), preporučuje se praćenje vrednosti protrombinskog vremena/INR-a nakon početka, završetka ili tokom neredovne primene pantoprazola.

Metotreksat:

Pri istovremenoj primeni velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe, prijavljeno je da kod nekih pacijenata dolazi do povećanja koncentracije metotreksata. Prema tome, u slučajevima gde se primenjuju velike doze metotreksata, na primer u terapiji karcinoma i psorijaze, treba razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcija:

Pantoprazol se metaboliše u jetri putem sistema enzima citohroma P450. Nisu zabeležene klinički značajne interakcije sa karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom niti oralnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel ili etinilestradiol. Međutim, interakcija pantoprazola sa drugim supstancama koje se metabolišu preko istog sistema enzima se ne može isključiti.

Tokom istovremene primene antacida, nisu zabeležene interakcije.

Utica na laboratorijske rezultate

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni pantoprazola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Pretkliničke studije su pokazale da nema dokaza o smanjenju plodnosti ili postojanju teratogenih uticaja (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Pantoprazol ne treba koristiti tokom trudnoće.

Dojenje

Pantoprazol/metaboliti su identifikovani u humanom mleku. Uticaj pantoprazola na novorođenčad/odojčad je nepoznat. Lek Pepticaid control ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da primena pantoprazola dovodi do smanjenja plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Pepticaid control nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, neželjene reakcije poput vrtoglavice i poremećaja vida, se mogu javiti (videti odeljak 4.8). Pacijenti ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se jave pomenute neželjene reakcije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene tokom primene pantoprazola.

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 (učestalost se ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe 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>			preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>			hiperlipidemije i povećanje koncentracije lipida (trigliceridi, holesterol); promena telesne mase		hiponatremija, hipomagnezemija, hipokalcemija ⁽¹⁾ , hipokalemija ⁽¹⁾
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		poremećaji sna	depresija (i sva pogoršanja)	dezorijentisanost (i sva pogoršanja)	halucinacije, konfuzija (posebno kod pacijenata sa predispozicijama, kao i pogoršanje već postojećih simptoma)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		glavobolja; vrtoglavica	poremećaj čula ukusa		parestezija

<i>Poremećaji oka</i>			poremećaji vida /zamućeni vid		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	polipi fundusnih žlezda (benigni)	dijareja; mučnina/ povraćanje; distenzija abdomena i nadimanje; konstipacija; suva usta; bol u abdomenu i nelagodnost			mikroskopski kolitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		povećane vrednosti enzima jetre (transaminaze , GGT)	povećanje koncentracije bilirubina		hepatocelularno oštećenje, žutica, hepatocelularna insuficijencija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip / egzantem / erupcije; pruritus	urtikarija; angioedem		<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom; <i>Lyell</i> -ov sindrom; reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kutani <i>lupus erythematosus</i> (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog, i vezivnog tkiva</i>		prelom ručnog zgloba, kuka i kičme	artralgija; mijalgija		
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					tubulointersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom do insuficijencije bubrega)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		astenija, zamor, slabost	povećanje telesne temperature, periferni edem		

⁽¹⁾ Hipokalcemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane sa pojavom hipomagnezije (videti odeljak 4.4)

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

Doze do 240 mg primenjene intravenski tokom 2 minuta, imale su dobru podnošljivost. Pošto se pantoprazol u velikoj meri vezuje za proteine plazme, ne eliminiše se lako dijalizom.

U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije, pored simptomatske i suportivne terapije, nema posebnih terapijskih preporuka.

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, ciklični sulfenamid, u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama, gde vrši inhibiciju enzima H⁺/K⁺-ATP-aze, što je završna faza sekrecije hlorovodonične kiseline u želucu. Step en inhibicije zavisi od doze i deluje i na bazalnu, tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata gubitak simptoma gorušice i refluksa kiseline se postiže za nedelju dana. Pantoprazol uzrokuje smanjenje kiselosti u želucu, a tako i povećanje gastrina, srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje sekrecije gastrina je reverzibilno. Pošto se pantoprazol vezuje za enzim distalno u odnosu na nivo ćelijskog receptora, ova supstanca može uticati na sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije ostalim supstancama (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Dejstvo je isto, bilo da se primenjuje oralno ili intravenski.

Pod uticajem pantoprazola dolazi do povećanja vrednosti gastrina natašte. Kod kratkotrajne primene u većini slučajeva vrednosti ne prelaze gornju granicu normale. Kod dugotrajne primene, u većini slučajeva se vrednosti gastrina udvostručuju. Prekomerno povećanje se ipak dešava samo u pojedinim slučajevima. Tokom dugotrajne terapije, u malom broju slučajeva, kao rezultat uočena je pojava blagog do umerenog povećanja broja specifičnih endokrinih ćelija (engl. *specific endocrine cells*, ECL) u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema studijama sprovedenim do sada, formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želudačnih karcinoida koji su nađeni u eksperimentima na životinjama (videti odeljak 5.3), nije uočeno kod ljudi.

Tokom terapije antisekretornim lekovima, vrednost gastrina u serumu se povećava kao odgovor na smanjenu sekreciju gastrične kiseline. Takođe, koncentracija CgA se povećava usled smanjenja gastrične kislosti.

Povećana koncentracija hromogranina A (CgA) može ometati ispitivanja neuroendokrinih tumora.

Dostupni objavljeni podaci ukazuju da terapiju inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 nedelje pre merenja koncentracije CgA. Ovo će omogućiti da se koncentracije CgA, koje mogu biti lažno povećane nakon terapije inhibitorima protonske pumpe, vrte na referentne vrednosti.

Klinička efikasnost i bezbednost

U retrospektivnoj analizi 17 studija koje su obuhvatile 5960 pacijenata sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB) koji su lečeni sa 20 mg pantoprazola (monoterapija), simptomi povezani sa refluksom kiseline, npr. gorušica i regurgitacija kiseline su procenjivani na osnovu standardizovane metodologije.

Odabrane studije su morale da zadovoljavaju uslov da imaju najmanje jedan zabeležen simptom refluksa kiseline u toku 2 nedelje. Dijagnoza GERB-a u ovim studijama je zasnovana na endoskopskom pregledu, sa izuzetkom jedne studije gde je uključivanje pacijenata zasnovano samo na simptomatologiji.

U ovim studijama, procenat pacijenata koji su imali potpun nestanak simptoma gorušice nakon 7 dana bio je između 54,0% i 80,6% u grupi koja je uzimala pantoprazol. Nakon 14-og dana potpun nestanak simptoma gorušice zabeležen je kod 62,9% do 88,6% pacijenata, a nakon 28-og dana potpun nestanak simptoma gorušice zabeležen je kod 68,1% do 92,3% pacijenata.

Za potpuni nestanak simptoma regurgitacije kiseline, slični rezultati su dobijeni kao i za gorušicu. Procenat pacijenata koji su nakon 7 dana imali potpun nestanak simptoma regurgitacije kiseline bio je između 61,5% i 84,4%, nakon 14 dana između 67,7% i 90,4%, i nakon 28 dana između 75,2% i 94,5%.

Pantoprazol se dosledno prikazao superiornim u odnosu na placebo i antagoniste H-2 receptora i neinferiornim u odnosu na ostale inhibitore protonske pumpe. Stope olakšanja simptoma refluksa kiseline su u velikoj meri nezavisne od početne faze GERB-a.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika pantoprazola se ne menja nakon primene pojedinačne ili ponovljene doze. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola je linearna kako nakon oralne, tako i nakon intravenske upotrebe.

Resorpcija

Pantoprazol se u potpunosti i brzo resorbuje nakon oralne upotrebe. Apsolutna bioraspoloživost jedne tablete je približno 77%. U proseku, za približno 2 do 2,5 časa po uzimanju (t_{max}) pojedinačne oralne doze od 20 mg, postiže se maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) od 1–1,5 mikrograma/mL, i ove vrednosti ostaju nepromenjene nakon višestruke primene. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na bioraspoloživost [površina ispod krive (PIK) ili maksimalna koncentracija u serumu (C_{max})], ali povećava varijabilnost vremena početka resorpcije (*lag time*, t_{lag}).

Distribucija

Volumen distribucije je približno 0,15 L/kg, a vezivanje za proteine seruma je približno 98%.

Metabolizam

Pantoprazol se skoro u potpunosti metaboliše u jetri.

Eliminacija

Klirens je približno 0,1 L/h/kg, a terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je približno 1 sat. Zabeleženo je nekoliko slučajeva sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske

pumpe u parijetalnim ćelijama, poluvreme eliminacije nije u uzajamnoj vezi sa produženim dejstvom (inhibicija sekrecije želudačne kiseline).

Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put izlučivanja (približno 80%) za metabolite pantoprazola; ostatak se izlučuje putem fecesa. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol, koji je konjugovan u obliku sulfata. Poluvreme eliminacije glavnog metabolita (približno 1,5 sat) nije mnogo duže od vrednosti za pantoprazol.

Posebna populacija

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije preporučeno smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi, čime se uklanja samo zanemarljiva količina pantoprazola). Kao i kod zdravih osoba, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko. Iako glavni metabolit ima duže poluvreme eliminacije (2-3 sata), izlučivanje je ipak dovoljno brzo pa ne dolazi do akumulacije leka.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nakon primene pantoprazola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A, B i C) vrednosti poluvremena eliminacije se povećavaju na između 3 i 7 sati, a vrednosti površine ispod krive (PIK) su povećane za faktor 3–6, dok se maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) samo blago povećala za faktor 1,3 u odnosu na vrednosti kod zdravih osoba.

Stariji pacijenti

Neznatno povećanje vrednosti površine ispod krive (PIK) i C_{max} kod starijih dobrovoljaca, u poređenju sa mlađim dobrovoljcima, nije bilo klinički značajno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

Tokom dvogodišnje studije kancerogenosti na pacovima, pronađene su neuroendokrine neoplazme. Uz to, u predželudačnom delu kod pacova pronađen je skvamocelularni papilom u jednoj studiji. Pažljivo je ispitan mehanizam kojim supstutuisani benzimidazoli dovode do formiranja gastričnih karcinoida. Došlo se do zaključka da se radi o sekundarnoj reakciji na znatno povećanu koncentraciju gastrina u serumu pacova tokom hronične terapije velikim dozama leka.

Tokom dvogodišnje studije na glodarima primećen je povećan broj tumora jetre kod pacova (u samo jednoj studiji na pacovima) i ženki miševa, što se pripisuje intenzivnom metabolizmu pantoprazola u jetri.

Blago povećanje neoplastičnih promena tireoidne žlezde uočen je u dvogodišnjoj studiji kod grupe pacova koji su primali najveće doze (200 mg/kg telesne mase). Pojava ovih neoplazmi se povezuje sa promenama u razgradnji tiroksina u jetri, pod dejstvom pantoprazola. Kako su kod ljudi terapijske doze male, na tireoidnim žlezdama se ne očekuju neželjena dejstva.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju kod pacova, namenjenoj procene razvoja kostiju, znaci toksičnosti mladunaca (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 većim u odnosu na kliničku izloženost kod ljudi. Do kraja faze oporavka, parametri na kostima su bili slični u svim ispitivanim grupama, a telesna masa je tokom perioda oporavka bez primene leka pokazivala tendenciju ka reverzibilnosti. Povećanje mortaliteta prijavljena je samo kod mladunaca pacova u periodu pre prestanka dojenja (do 21 dan starosti), za koje je procenjeno da odgovara uzrastu odojčadi od 2 godine. Značaj ovog zapažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan.

Ranija peri-postnatalna studija na pacovima, pri primeni nešto manjih doza, nije pokazala pojavu neželjenih reakcija pri dozi od 3 mg/kg, u poređenju sa primenom doze od 5 mg/kg u ovoj studiji.

Ispitivanja su pokazala da nema dokaza o smanjenoj plodnosti ili teratogenom dejstvu.

Kod pacova je ispitana sposobnost pantoprazola da prolazi kroz placentu i utvrđeno je da se ona povećava sa napredovanjem trudnoće. Posledica je povećanje koncentracije pantoprazola kod fetusa neposredno pre rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

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

Omotič:

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

Omotič I:

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

Omotič II:

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

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

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

Unutrašnje pakovanje leka je blister (Alu/Alu) sa 7 gastrozistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister sa 7 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

Broj poslednje obnove dozvole: 000457490 2023

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

Datum prve dozvole: 23.12.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2024.