

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

CONTROLOC Control®
gastrorezistentne tablete
20 mg

INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži:
20 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol-natrijum, seskvihidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.

Ovalne bikonveksne film tablete, žute boje, koje na jednoj strani imaju štampanu oznaku "P20" mastilom braon boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek CONTROLOC Control je indikovao za kratkotrajnu terapiju simptoma refluksa (npr. gorušica, regurgitacija kiseline) kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

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

Ukoliko ne dođe do ublažavanja simptoma u toku 2 nedelje neprekidne terapije, pacijent treba da se obrati lekaru.

Posebna populacija

Nije neophodno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka CONTROLOC Control kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti primene ovog leka u navedenom uzrastu.

Način primene

Gastrorezistentne tablete leka CONTROLOC Control 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 zavisna od kiselog intragastričnog pH, kao što su atazanavir, nelfinavir, a usled značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijente treba uputiti da se posavetuju sa lekarom ako:

- imaju nenameran gubitak telesne mase, anemiju, gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, uporno povraćanje ili povraćanje krvi, jer se na taj način mogu prikriti simptomi i odložiti dijagnoza teških oboljenja. U ovim slučajevima treba isključiti malignitet.
- su prethodno imali čir na želucu ili hiruršku intervenciju na gastrointestinalnom traktu.
- su na stalnoj simptomatskoj 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 redovno javljaju svom lekaru. Posebno, pacijenti stariji od 55 godina koji svakodnevno uzimaju neki od lekova za loše varenje ili gorušicu, a koji se izdaju bez lekarskog recepta, o tome treba da obaveste svog farmaceuta ili lekara.

Pacijenti ne treba da istovremeno uzimaju neki drugi inhibitor protonске pumpe ili H₂ antagonist.

Pacijenti treba da zatraže savet od svog lekara pre uzimanja ovog leka ukoliko imaju zakazan endoskopski pregled ili urea izdisajni test.

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

Pacijenti mogu osetiti ublažavanje simptoma već nakon prvog dana uzimanja pantoprazola, ali će možda biti neophodno da ga uzimaju 7 dana kako bi se postigla potpuna kontrola gorušice.

Pacijenti ne treba da pantoprazol uzimaju preventivno.

Gastrointestinalne bakterijske infekcije

Smanjena kiselost u želucu, nastala iz bilo kojih razloga – uključujući uzimanje inhibitora protonске pumpe – povećava brojnost bakterija normalno prisutnih u gastrointestinalnom traktu. Terapija lekovima koji smanjuju lučenje kiseline dovodi do neznatno pojačanog rizika od nastanka gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *Clostridium difficile*.

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

Primena inhibitora protonске pumpe je povezana sa vrlo retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, posebno na delovima kože koji su izloženi suncu, i ukoliko su praćene pojavom artralgiје, pacijentu je potrebno odmah ukazati medicinsku pomoć i lekar treba da razmotri prekid terapije lekom CONTROLLOC Control. Pojava SCLE pri prethodnoj primeni inhibitora protonске pumpe može povećati rizik od pojave SCLE sa sledećom primenom drugih inhibitora protonске pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povećana koncentracija hromogranina A (CgA) može interferirati sa testovima za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Kako bi se izbegla ova interferencija, potrebno je prekinuti terapiju lekom CONTROLLOC Control najmanje 5 dana pre merenja CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se nakon inicijalnog merenja, koncentracije CgA i gastrina ne vrata u opseg referentnih vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon obustavljanja terapije inhibitorom protonске pumpe.

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.

Sledeći dodatni rizici su relevantni pri dugotrajnoj primeni:

Uticaj 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%. Rizik može biti povećan i zbog drugih faktora. 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, prijavljeni su slučajevi teškog oblika hipomagnezemije. Mogu se ispoljiti teški simptomi hipomagnezemije, kao što su umor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali mogu početi podmuklo i stoga se mogu prevideti. Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezemija je ublažena 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 u toku same terapije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek CONTROLLOC 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 je resorpcija zavisna od kiselog intragastričnog pH, kao što su atazanavir, nelfinavir, a usled značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (videti odeljak 4.3).

Kumarinski antikoagulansi:

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 protonске 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 interakcije:

Pantoprazol se metaboliše u jetri putem sistema enzima citohrom P450.

Studije interakcija sa karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom i oralnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol, nisu pokazale klinički značajne interakcije. Međutim, interakcija pantoprazola sa drugim supstancama koje se metabolišu putem istog sistema enzima ne može se isključiti.

Nije bilo interakcija tokom istovremene primene sa antacidima.

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 oštećenju plodnosti ili postojanju teratogenih efekata (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Pantoprazol ne treba koristiti tokom trudnoće.

Dojenje

Pantoprazol/metaboliti su identifikovani u ljudskom mleku. Uticaj pantoprazola na novorođenčad/odojčad je nepoznat. Lek CONTROLLOC Control ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o oštećenju plodnosti nakon primene pantoprazola (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek CONTROLLOC 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 i 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. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su dijareja i glavobolja, koje se javljaju kod približno 1% pacijenata.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene tokom primene pantoprazola.

U sledećoj tabeli, neželjene reakcije su poređane prema sledećoj učestalosti pojavljivanja:

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 raspoloživih podataka).

U okviru svake grupe neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije pantoprazola u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Učestalost / Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			agranulocitoza	trombocitopenija; leukopenija, pancitopenija	

Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			hiperlipidemije, povećanje koncentracije lipida (trigliceridi, holesterol); promene telesne mase		hiponatremija, hipomagnezija
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji sna	depresija (i sva pogoršanja)	dezorijentacija (i sva pogoršanja)	halucinacije, konfuzija, (posebno kod pacijenata sa predispozicijama, kao i pogoršanje već postojećih simptoma)
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja; vrtoglavica	poremećaj čula ukusa		
Poremećaji oka			Poremećaj vida / zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	polipi fundusnih žlezda (benigni)	dijareja; mučnina / povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suva usta; bol i nelagodnost u abdomenu			
Hepato-bilijarni poremećaji		povećane vrednosti enzima jetre (transaminaze, γ -GT)	povećane vrednosti bilirubina		hepatocelularno oštećenje, žutica, hepatocelularna insuficijencija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip/egzantem/erupcije; pruritus	urtikarija; angioedem		<i>Stevens-Johnson-ov sindrom; Lyell-ov sindrom; multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kutani lupus erythematosus (videti odeljak 4.4)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva		Prelom ručnog zgloba, kuka i kičme	artralgija; mijalgija		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		astenija, umor, slabost	povećanje telesne temperature, periferni edem		

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, ne može se lako ukloniti dijalizom.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za poremećaje aciditeta; Inhibitori protonске pumpe

ATC šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu specifičnom blokadom protonске pumpe parijetalnih ćelija.

Pantoprazol prelazi u aktivni oblik, 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.

Inhibicija je dozno zavisna i utiče kako 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 vrednosti gastrina srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje vrednosti gastrina je reverzibilno. Pošto se pantoprazol vezuje za enzim distalno u odnosu na nivo ćelijskog receptora, on može inhibirati sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim supstancama (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Dejstvo je isto, bilo da se primenjuje oralno ili intravenski.

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

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 kiselosti. Povećana koncentracija CgA može interferirati sa ispitivanjima za neuroendokrine tumore.

Dostupni, objavljeni podaci ukazuju da terapiju inhibitorima protonске 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 protonске pumpe, vrate na referentne vrednosti.

Klinička efikasnost

U retrospektivnoj analizi 17 studija koje su obuhvatile 5960 pacijenata sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB) koji su uzimali 20 mg pantoprazola (monoterapija), simptomi povezani sa refluksom kiseline, npr. gorušica i regurgitacija kiseline, procenjavani su 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 bila zasnovana na endoskopskom pregledu, sa izuzetkom jedne studije gde je uključivanje pacijenata bilo 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, dobijeni su slični rezultati 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 pokazao superiornim u odnosu na placebo i antagoniste H₂ receptora i neinferiornim u odnosu na ostale inhibitore protonске pumpe. Stope ublažavanja simptoma refluksa kiseline su u velikoj meri nezavisne od početne faze GERB-a.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

Pantoprazol se u potpunosti i brzo resorbuje nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost jedne tablete je oko 77%. U proseku, za oko 2 do 2,5 sata nakon primene (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 (t_{lag}).

Distribucija

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

Biotransformacija

Pantoprazol se skoro u potpunosti metaboliše u jetri.

Eliminacija

Klirens je oko 0,1 L/h/kg, a terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je oko 1 sat. Zabeleženo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonске pumpe u parijetalnim ćelijama, poluvreme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim periodom delovanja (inhibicija sekrecije želudačne kiseline).

Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put izlučivanja (oko 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 (oko 1,5 sat) nije mnogo duže nego poluvreme eliminacije pantoprazola.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primene pantoprazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom 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 je C_{max} neznatno povećana za faktor 1,3 u odnosu na vrednosti kod zdravih ispitanika.

Stariji pacijenti

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim farmakološkim ispitivanjima bezbednosti primene leka, toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti, ne ukazuju na posebnu opasnost primene leka kod ljudi.

Tokom dvogodišnjih ispitivanja karcinogenosti na pacovima, pronađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u jednom ispitivanju, u predželudačnom delu kod pacova pronađeni su papilomi skvamoznih ćelija. Pažljivo je ispitan mehanizam kojim supstituisani 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 primene velikih doza.

Tokom dvogodišnjih ispitivanja na glodarima, primećen je povećan broj tumora jetre kod pacova (u samo jednoj studiji na pacovima) i kod ženki miševa, što se tumači visokom stopom metabolizma pantoprazola u jetri.

Blag porast neoplastičnih promena tireoidne žlezde uočen je u jednoj 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 pacova, pod dejstvom pantoprazola. Kako su kod ljudi terapijske doze male, ne očekuju se neželjena dejstva na tireoidnoj žlezdi.

U studijama na životinjama (pacovima), doza od 5 mg/kg telesne mase je označena kao najveća doza (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) koja ne dovodi do embriotoksičnosti. Istaživanja su pokazala da nema dokaza o oštećenju plodnosti ili teratogenom dejstvu.

Prolazak kroz placentu je istraživao kod pacova, pri čemu je utvrđeno da se povećava sa napredovanjem gestacije. Posledica je povećanje koncentracije pantoprazola kod fetusa neposredno pre rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezero gastrorezistentne tablete

Natrijum-karbonat, bezvodni;

Manitol;

Krospovidon;

Povidon K 90;

Kalcijum-stearat;

Omotač gastrorezistentne tablete

Hipromeloza 2910;

Povidon K 25;

Titan-dioksid (E171);

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

Propilenglikol;

Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30%, sastav: Natrijum-laurilsulfat, Polisorbat 80;

Trietilcitrat;

Mastilo za štampu – Opacode brown S-1-16530, sastav:

Šelak;

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

Rastvor amonijaka, koncentrovani;

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je aluminijumski blister (Al/Al blister) sa 7 gastrorezistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 7 gastrorezistentnih 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

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Bulevar Zorana Đinđića 64a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole za lek: 515-01-7944-11-001
Broj obnove dozvole za lek: 515-01-01772-17-002

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

Datum prve dozvole za lek: 07.08.2012.
Datum obnove dozvole za lek: 22.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2018.