SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Controloc, 20 mg, gastrorezistentne tablete

INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol-natrijum seskvihidrata 22,6 mg).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.
Ovalne bikonveksne film tablete, žute boje sa belim ili skoro belim jezgrom, koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku "P 20".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Controloc je indikovan za upotrebu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih:

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

Lek Controloc je indikovan za upotrebu kod odraslih:

- Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnih nesteroidnih antiinlfamatornih 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 gastrorezistentna tableta leka Controloc 20 mg dnevno.
Ublažavanje simptoma se uglavnom postiže tokom 2 do 4 nedelje. Ukoliko ovo vreme nije dovoljno, izlečenje se obično postiže tokom naredne 4 nedelje. Kada se simptomi povuku kontrola ponovnog javljanja simptoma može se sprovoditi uzimanjem 20 mg dnevno, po potrebi. Ukoliko 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 Controloc 20 mg dnevno, koja se, u slučaju relapsa, može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno. Nakon oporavka od rekurentne epizode, doza se ponovo može smanjiti na 20 mg pantoprazola dnevno.

Odrasli
Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnih nesteroidnih antiinlamatornih lekova kod rizičnih grupa pacijenata kod kojih je neophodna kontinuirana NSAIL terapija.

Preporučena oralna doza je jedna gastrorezistentna tableta leka Controloc 20 mg dnevno.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba se propisivati 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
Usled ograničenih podataka o efikasnosti i bezbednosti leka, ne preporučuje se primena leka Controloc 20 mg kod dece mlađe od 12 godina (videti odeljak 5.2).

Način primene

Oralna upotreba.
Gastrorezistentne tablete ne treba žvakati niti 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 leka 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).

Istovremena upotreba sa NSAIL
Upotrebu leka Controloc 20 mg u prevenciji gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), treba ograničiti samo na pacijente koji zahtevaju dugotrajnu primenu NSAIL i imaju povećan rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećan rizik treba proceniti u skladu sa individualnim faktorima rizika, kao što su starost pacijenta (stariji od 65 godina), ulkus duodenuma ili želuca ili krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta u istoriji bolesti.

Malignitet želuca
Simptomatski odgovor na terapiju pantoprazolom može maskirati simptome pojave želudačnog maligniteta i može odložiti postavljanje dijagnoze. Kod pojave bilo kog upozoravajućeg simptoma (npr. značajan, nenameran gubitak telesne mase, ponavljano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i u slučaju sumnje na gastrični ulkus suspektan ili prisutan, potrebno je isključiti malignitet.

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

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola i inhibitora HIV proteaze čija je resorpcija zavisna od pH vrednosti želudačnog sadržaja, kao što je atazanavir, a usled značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Uticaj na resorpciju vitamina B12
Kao i svi drugi lekovi koji blokiraju sekreciju želudačne kiseline, pantoprazol može dovesti do smanjenja resorpcije vitamina B_{12} (cijankobalamin) kao posledice hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba imati u vidu naročito tokom dugotrajne terapije kod pacijenata sa smanjenim rezervama vitamina B_{12} ili kod pacijenata koji imaju posebne faktore rizika za nastanak malapsorpcije vitamina B_{12} ili ukoliko se pojave odgovarajući klinički simptomi.

Dugotrajna primena
Pacijenti na dugotrajnoj terapiji pantoprazolom, posebno dužoj od jedne godine, treba da budu pod redovnim kliničkim praćenjem.

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

Hipomagnezemija
Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe (IPP) kao što je pantoprazol, u periodu od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva tokom godinu dana, retko su prijavljeni slučajevi teškog oblik hipomagnezemije. Mogu se ispoljiti ozbiljni simptomi hipomagnezemije, kao što su umor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali u početku mogu biti prikriveni i zbog toga se mogu lako prevideti. Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezemija se popravlja nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonske pumpe (IPP).

Kod pacijenata kod kojih se pretpostavlja da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju digoksin ili medicinske proizvode koji mogu prouzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), lekar treba da razmotri određivanje koncentracije magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije IPP i periodično u toku same terapije.

Frakture kostiju
Inhibitori protonske pumpe, posebno ukoliko se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (više od 1 godine), mogu umereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, naročito kod starijih pacijenata ili u prisustvu drugih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan 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 adekvatnog unosa vitamina D i kalcijuma.

Teške neželjene reakcije na koži (engl.severe cutaneous adverse reactions SCARs)
Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži (engl. 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 terapijom 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 pomno 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 kožni lupus erythematosus (*engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE*)*
Primena inhibitora protonske pumpe je povezana sa veoma retkom nefrekventnom pojavom slučajeva SCLE. Ukoliko se pojave lezije, posebno na mestima koja su izložena sunčevom zračenju i ukoliko su praćene pojavom artralgije, pacijentu je potrebno odmah ukazati medicinsku pomoć i lekar bi trebao da razmotri prekid primene terapije lekom Controloc. Pojava SCLE pri prethodnoj primeni inhibitora protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE prilikom primene drugih inhibitora protonske 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 obustaviti terapiju lekom Controloc najmanje 5 dana pre određivanja koncentracije CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se nakon inicijalnog određivanja koncentracije CgA i gastrina ne vrate na referentne vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon obustavljanja terapije inhibitorom protonske pumpe.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Controloc sadrži natrijum.
Ovaj lek sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma".

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 smanjiti resorpciju lekova čija je bioraspoloživost zavisna od pH želudačnog sadržaja, np. 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 i inhibitora HIV proteaze čija je resorpcija zavisna od pH vrednosti želudačnog sadržaja, kao što je atazanavir, jer može doći do značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lekova (videti odeljak 4.4).
Ukoliko se proceni da je istovremena upotreba ova dva leka 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 inhibitorima HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Istovremena primena pantoprazola i varfarina ili fenoprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR. Međutim, prijavljeno je nekoliko slučajeva povećane vrednosti INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji IPP i varfarina ili fenprokumonom. Povećanje vrednosti INR i protrombinskog vremena može dovesti do neuobičajenog krvarenja, pa čak i sa smrtnim ishodom. Kod pacijenata koji su na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenoprokumonom treba kontrolisati vrednosti INR-a i protrombinskog vremena (engl. *prothrombin time*, PT), kako ne bi došlo do njihovog povećanja.

Metotreksat
Pri istovremenoj primeni velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe kod nekih pacijenata prijavljeno je povećanje koncentracije metotreksata. Zbog toga je kod terapija koje zahtevaju primenu velikih doza metotreksata, npr. kod terapije kancera i psorijaze, 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 pomoću izoenzima CYP2C19 i ostalih metaboličkih puteva uključujući oksidaciju putem CYP3A4.

Studije interakcije sa lekovima koji se takođe metabolišu ovim putevima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrži levonorgestrel i etinil estradiol, nisu pokazale klinički značajne interakcije.

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

Rezultati opsežnih studija interakcije pokazali 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 interakcije kod 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

Inhibitori CYP2C19 kao što je fluvoksamin mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazola. Potrebno je razmisliti o smanjenju doze kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji pantoprazolom ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Induktori CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantarion (*Hypericum perforatum*) mogu smanjiti koncentraciju inhibitora protonske pumpe (IPP) u plazmi koji se metabolišu pomoću ovih enzima.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ograničeni podaci kod trudnica o primeni leka (između 300-1000 trudnica) ukazuju da pantoprazol nema malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost.
Ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).
Kao mera predostrožnosti, poželjno je izbegavati primenu leka Controloc tokom trudnoće.

Dojenje
Ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazale da se pantoprazol izlučuje u mleko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju pantoprazola u humano mleko, ali postoji izveštaj i o ekskreciji pantoprazola u mleko dojilja. Rizik po novorođenče/odojče se ne može isključiti. Zbog toga odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lekom Controloc treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije lekom Controloc za majku.

Plodnost
U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o smanjenoj plodnost nakon primene pantoprazola (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pantoprazol nema ili ima neznatan uticaj na sposobnost prilikom 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 vozilom niti rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kod približno 5% pacijenata može se očekivati pojava neželjenih reakcija na lek. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su dijareja i glavobolja, a obe ove reakcije javljaju se kod oko 1% pacijenata.

U tabeli u nastavku, neželjene reakcije na pantoprazol su prikazane prema sledećoj klasifikaciji učestalosti: veoma često (≥1/10); često (od ≥1/100 do <1/10); povremeno (od ≥1/1 000 do <1/100); retko (od ≥1/10 000 do <1/1000); veoma retko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Za neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu, nije moguće primeniti definisanu učestalost ispoljavanja, te su zato ove reakcije kategorisane kao reakcije nepoznate učestalosti. 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**
Poremećaji krvi i limfnog sistema			agranulocitoza	trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			hiperlipidemija i povećanje koncentracije lipida u krvi (triglicerida, holesterola), promene telesne mase		hiponatremija, hipomagnezemija (videti odeljak 4.4) hipokalcemija[(1)]; hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja	depresija (sa svim pogoršanjima)	dezorijentacija (sa svim pogoršanjima)	halucinacije, konfuzija (naročito kod pacijenata sa predispozicijama, kao i pogoršanje već postojećih simptoma)
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, vrtoglavica	poremećaj osećaja čula ukusa		parestezije
Poremećaji oka			poremećaji vida /zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	polipi fundusnih žlezda (benigni)	dijareja, mučnina/ povraćanje, abdominalna distenzija i nadutost, konstipacija, suva usta, bol i nelagodnost u trbuhu			mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji		povećanje vrednost enzima jetre (transaminaze, γ-GT)	povećanje koncentracije bilirubina		hepatocelularno oštećenje, žutica, hepatocelularna insuficijencija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip/ egzantem/ erupcije na koži, pruritus	urtikarija, angioedem		*Stevens-Johnson*- ov sindrom; *Lyell-ov* sindrom; TEN reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*); *eritema multiforme*; fotosenzitivnost; subakutni kožni *lupus eritematodes* (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	artralgija, mijalgija		spazam mišića[(2)]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					tubulointersticijalni nefritis (TIN) (sa mogućom progresijom ka bubrežnoj insuficijenciji)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		astenija, slabost, malaksalost	povećanje telesne temperature, periferni edem		

[1] Hipokalcemija i/ili hipokalemija je povezana sa hipomagnezemijom (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
Nema poznatih simptoma predoziranja kod ljudi.
Sistemska izloženost pantoprazolu u 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 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 delujući specifičnom blokadom protonske pumpe u parijetalnim ćelijama želuca.
Pantoprazol se pretvara u aktivnu formu u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama gde inhibira enzim H^+, K^+ ATP-azu, tj finalnu fazu u stvaranju 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 može uticati na inhibiciju sekrecije hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Efekat je bio isti, bez obzira da li se lek primenjuje oralnim ili intravenskim putem.

Farmakodinamski efekti

Vrednosti gastrina natašte se povećavaju tokom primene pantoprazola. Pri kratkotrajnoj upotrebi, 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 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 slučajeva za vreme dugotrajne terapije (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, na osnovu do sada sprovedenih studija, formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričnih karcinoida koji su zabeleženi u eksperimentima sprovedenim na životinjama (videti odeljak 5.3), nisu zabeleženi kod ljudi.

Prema rezultatima istraživanja sprovedenim 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 smanjenu sekreciju želudačne kiseline. Takođe, zbog smanjenja želudačne kiselosti dolazi do povećanja koncentracije CgA. Povećana koncentracija CgA može interferisati sa laboratorijskim pretragama neuroendokrinih tumora.
Dostupni, publikovani podaci sugerišu 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 nakon terapije IPP, 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 se postižu 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 doznom opsegu od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene. Utvrđeno je da je apsolutna bioraspoloživost iz gastrointestinalne tablete približno 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na vrednost AUC (površina ispod krive), maksimalnu koncentraciju u plazmi i time bioraspoloživost. Primena pantoprazola sa hranom može samo odložiti vreme početka njegove resporpcije.

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

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

Eliminacija
Terminalno poluvreme eliminacije je oko 1 sat i klirens je oko 0,1 l/h/kg. Zabeleženo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom.
Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske pumpe parijetalnih 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 fecesom. 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 katalizovan enzimom CYP3A4. Nakon primene pojedinačne doze pantoprazola od 40 mg, vrednost AUC 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 ukloniti dijalizom. Iako poluvreme eliminacije glavnog metabolita umereno produženo (2–3 sata), izlučivanje je i dalje dovoljno brzo, tako da ne dolazi do akumulacije leka.

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

Stariji pacijenti
Slično tome, blago povećanje vrednosti AUC i C_{max} kod starijih pacijenata u poređenju sa mlađim ispitanicima nije klinički značajan.

Pedijatrijska populacija
Nakon primene jedne oralne doze pantoprazola od 20 mg ili 40 mg kod dece uzrasta od 5-16 godina površina ispod krive vrednosti AUC i C_{max} su bili u opsegu odgovarajućih vrednosti kod odraslih.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, pronađena je neuroendokrina neoplazma. Pored toga, u predželucu pacova utvrđen je skvamocelularni papilom u jednoj studiji. Pažljivo je ispitan mehanizam kojim supstituisani benzimidazoli dovode do stvaranja gastričnih karcinoida i zaključeno je da je to sekundarna reakcija na izrazito povećanje gastrina u serumu koji se javlja na pacovima tokom hronične terapije.
U dvogodišnjim studijama, sprovedenim na ženkama pacova i miševa, uočeno je povećanje broja tumora jetre, što se objašnjava velikim stepenom metabolizma pantoprazola u jetri.
U grupi pacova koja je primala velike doze (200 mg/kg) uočeno je blago povećanje neoplastičnih promena tireoidne žlezde. Pojava ovih neoplazmi udružena je sa pantoprazol-indukovanim promenama u razgradnji tiroksina u jetri pacova. S obzirom na to da je terapijska doza za ljude mala, ne očekuju se neželjena dejstva na tireoidnoj žlezdi.

U peri-postnatalnom reporoduktivnom istraživanju na pacovima dizajniranom da proceni razvoj kostiju, primećeni su znaci toksičnosti potomaka (mortalitet, smanjenja srednja vrednost telesne mase, smanjena srednja vrednost dobijanja na telesnoj masi i smanjen rast kosti) zabeleženi su pri izloženosti vrednosti (C_{max}) približno dva puta većoj nego kod ljudi tokom kliničke primene. Do kraja faze oporavka, parametri kosti su bili slični u svim grupama i vrednosti telesne mase su se kretale ka reverzibilnosti nakon perioda oporavka bez primene leka. Povećanje mortaliteta je zabeleženo samo na mladuncima pacova u periodu pre prestanka dojenja (do 21 dan starosti) za koje je procenjeno da odgovaraju odojčadi uzrasta do 2 godine. Značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju je nejasan. Prethodno peri-postnatalno istraživanje sprovedeno na pacovima pri primeni blago smanjenih doza od 3mg/kg, nije pokazalo pojavu neželjenih reakcija u poređenju sa primenom doze manje od 5mg/kg u ovom istraživanju. Istraživanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju fertiliteta ili teratogenim efektima.

Na 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 tablete:
natrijum-karbonat, bezvodni;
manitol;
krospovidon;
povidon K90;
kalcijum-stearat.

Film obloga tablete:
hipromeloza 2910;
povidon K25;
titan-dioksid (E 171);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
propilenglikol (E1520);
metakrilna kiselina-etakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30 % se sastoji od: metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1), polisorbat 80, natrijum-laurilsulfat, trietilcitrat.

Mastilo za štampu - Opacode S-1-16530:
šelak;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
gvožđe(III)-oksid, crni (E172);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
rastvor amonijaka, koncentrovani.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je aluminijum-aluminijum (Al/PE-OPA//Al/PE) blister sa 14 gastrorezistentnih tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 14 gastrorezistentnih tableta (ukupno 14 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 DOO
Milutina Milankovića 11a, Beograd - Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 003032368 2025

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

Datum prve dozvole:25.08.2004.
Datum poslednje obnove: 19.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.