

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

IME LEKA

Pepticaid[®], 40 mg, gastrozistentne tablete
INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 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

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji:

- refluksni ezofagitis.

Odrasli:

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

4.2. Doziranje i način primene

Preporučeno doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji:

Refluksni ezofagitis

Jedna gastrozistentna tableta Pepticaid 40 mg 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 želudačnog 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 odgovarajućom primenom i propisivanjem antibiotika.

Za eradikaciju *Helicobacter pylori*, zavisno od rezistencije, preporučuju se sledeće kombinacije:

- a) 2 x 1 Pepticaid 40 mg gastrorezistentna tableta na dan
+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan
+ 2 x 500 mg klaritromicina na dan

- b) 2 x 1 Pepticaid 40 mg gastrorezistentna 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 40 mg gastrorezistentna 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 bi trebalo uzeti 1 h pre večernjeg obroka. Kombinovana terapija se upotrebljava 7 dana, a može se produžiti upotreba za još 7 dana do ukupno dve nedelje trajanja terapije.

Ako je, da bi se postiglo izlečenje 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. ako su analize pacijenta negativne na prisustvo *H.pylori*, potrebno je pratiti sledeće preporuke za doziranje koje se odnose na monoterapiju pantoprazolom:

Terapija ulkusa želuca

Jedna gastrorezistentna tableta Pepticaid 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrorezistentne tablete Pepticaid 40 mg 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, izlečenje se obično postiže u toku naredne 4 nedelje.

Terapija ulkusa duodenuma

Jedna gastrorezistentna tableta Pepticaid 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrorezistentne tablete Pepticaid 40 mg 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, izlečenje 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 gastrorezistentne tablete Pepticaid 40 mg). Zatim, doza se može individualno titrirati u zavisnosti od sekrecije želudačne 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 adekvatna kontrola sekrecije želudačne kiseline.

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

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ne sme se premašiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (za ovu namenu dostupne su gastrorezistentne 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 umerenom i teškom disfunkcijom 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 oštećenom funkcijom 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

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Deca uzrasta mlađeg od 12 godina

Lek Pepticaid 40 mg gastrorezistentne tablete se ne preporučuju kod dece uzrasta mlađeg od 12 godina, usled ograničenih podataka o bezbednosti i efikasnosti leka (videti odeljak 5.2).

Način primene:

Oralna primena.

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 porasta nivoa enzima jetre, ovu terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Kombinovana terapija

U slučaju kombinovane terapije, moraju se pregledati *Sažeci karakteristika leka* za druge, istovremeno primenjivane lekove.

Gastrični malignitet

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

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

Istovremena primena sa inhibitorima HIV proteaze

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

Uticao 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 želudačne kiseline) može smanjiti resorpciju vitamina B₁₂ (cijankobalamin) usled hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba imati u vidu kod pacijenata sa niskim 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.

Dugotrajno lečenje

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*.

Hipomagnezijemija

Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol, u periodu od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva i godinu dana, može se javiti težak oblik hipomagneziemije. Mogu se ispoljiti ozbiljni simptomi hipomagneziemije, kao što su umor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali u početku mogu biti prikriveni i zato se mogu lako prevideti. Kod većine ovih pacijenata, stanje hipomagneziemija se popravljja nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonske pumpe.

Kod pacijenata koji su na produženoj terapiji ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe sa digoksinom ili drugim lekovima koji mogu dovesti do hipomagnezijemije (npr. diuretici), zdravstveni radnici bi trebalo da uzmu u obzir vrednosti koncentracija magnezijuma pre započinjanja terapije inhibitorima protonske pumpe i periodično tokom terapije.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, posebno kada se primenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (više od 1 godine), mogu umereno da povećaju rizik od nastajanja frakture kuka, zglobova i kičme, pretežno kod starijih ili u prisustvu ostalih prepoznatih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da primena inhibitora protonske pumpe može povećati ukupan rizik od nastanka fraktura za 10-40 %. Rizik može biti povećan i zbog drugih faktora 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.

Subakutni kutani lupus erythematosus (SCLE)

Primena inhibitora protonske pumpe je povezana sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, naročito na regijama kože izloženim sunčevim zracima, i ukoliko pojavu ovih simptoma prati i artralgiya, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, dok bi lekar trebalo da razmotri prekid primene leka Pepticaid. SCLE nakon prethodne terapije inhibitorima protonske pumpe može povećati rizik od kasnijeg ispoljavanja SCLE prilikom primene drugih inhibitora protonske pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povećana vrednost hromogranina A (CgA) može da utiče na ispitivanje prisustva neuroendokrinih tumora. Da bi se ovo izbeglo, terapiju lekom Pepticaid treba obustaviti najmanje 5 dana pre određivanja vrednosti 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 protonske 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 sa pH zavisnom apsorpcionom farmakokinetikom

Usled izražene i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može da interferira sa apsorpcijom lekova čija oralna raspoloživost 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 resporpcija zavisi od pH vrednosti u želucu, 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 povećanog INRa i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su istovremeno koristili inhibitor protonске pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, čak i smrti. Zbog toga se kod pacijenata koji su na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom preporučuje praćenje povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Prijavljeno je da istovremena primena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonске pumpe dovodi do povećanja nivoa metotreksata kod pojedinih pacijenata. Zbog toga je kod terapija koje zahtevaju primenu visokih doza metotreksata, npr. kod terapije kancera i psorijaza, potrebno razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcija

Pantoprazol se intenzivno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 i ostalih metaboličkih puteva uključujući i oksidaciju putem CYP 3A4.

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

Ne mogu se isključiti interakcije pantoprazola i drugih lekova ili jedinjenja, koji se metabolišu putem ovog enzimskog sistema.

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

Nema interakcija tokom istovremene upotrebe sa antacidima.

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

Lekovi koji inhibiraju/indukuju CYP2C19:

CYP2C19 inhibitori, kao što je fluvoksamin, mogu da povećaju sistemsku izloženost pantoprazolu. Potrebno je razmotriti smanjenje doze leka kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji visokim dozama pantoprazola ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

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

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 ljudsko mleko, ali postoji izveštaj i o ekskreciji u mleko kod žena. Rizik po novorođenče/odojče se ne može isključiti. Zbog toga odluku o prekidu dojenja ili prekidu/uzdržavanju od terapije pantoprazolom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije kod žene.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Mogu se javiti neželjena dejstva leka poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovih neželjenih reakcija, pacijenti ne smeju upravljati motornim vozilom niti rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kod približno 5% pacijenata mogu se očekivati neželjene reakcije. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su dijareja i glavobolja, a obe ove reakcije javljaju se kod približno 1% pacijenata.

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).

U postmarketinškom praćenju nije moguće za sva prijavljena neželjena dejstva primeniti definisanu učestalost, te su ona svrstana u kolonu Nepoznato.

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 sistemaorgana	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 porast nivoa lipida(triglicerida, holesterola); promene u telesnoj masi		Hiponatrijemija ; Hipomagnezemija (videti odeljak 4.4); Hipokalcijemija ⁽¹⁾ Hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (uz sva pogoršanja)	Dezorijentacija (sa svim pogoršanjima)	Halucinacija, konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje već postojeće konfuzije)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; vrtoglavica	Poremećaj ukusa		Parestezije
Poremećaji na nivou oka			Poremećaji vida / zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi fundusnih žlezda (benigni)	Dijareja; mučnina/povraćanje; nadimanje i gasovi; konstipacija; suva usta; bol i nelagodnost u abdomenu			
Hepatobilijarni poremećaji		Porast vrednosti enzima jetre (transaminaze, γ -	Porast bilirubina		hepatocelularna oštećenja; žutica;

		GT)			hepatocelularna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Raš/egzantem/erupcija po koži, pruritus	Urtikarija; angioedem		<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom; <i>Lyell</i> –ov sindrom; 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		Mišićni spazam ⁽²⁾
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom ka bubrežnoj insuficijenciji)
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka		Astenija, zamor i osećaj slabosti	Porast telesne temperature; periferni edem		

¹ Hipokalcijemija je povezana sa hipomagnezijemijom

² Mišićni spazam 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

Simptomi

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 dijalizira se lako. 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 delujući na protonsku pumpu u parijetalnim ćelijama želuca.

Pantoprazol prelazi u aktivnu formu u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama gde vrši inhibiciju enzima H⁺/K⁺-ATP-aze, tj. završnu fazu produkcije hlorovodonične kiseline u želucu. Step en inhibicije zavisi od doze i utiče kako na osnovnu, tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata nestanak simptoma se postiže 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 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). Efekat je isti bilo da se lek primenjuje oralnim ili intravenskim putem.

Farmakodinamski efekti

Vrednosti gastrina natašte rastu pod dejstvom 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, izraziti porast se javlja samo u izolovanim slučajevima. Kao rezultat toga, blago do umereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija (ECL) želuca je uočeno u retkim slučajevima za vreme dugotrajne terapije (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 nivoa CgA. Povećani nivoi CgA mogu 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 nivoa CgA. Ovaj prekid omogućava da se nivo 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. Čak i nakon jedne doze od 40 mg pantoprazola, postiže se maksimalna koncentracija aktivne supstance u plazmi. 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 višekratnog doziranja. Farmakokinetika se ne menja nakon pojedinačnog ili višekratnog doziranja. U doznom opsegu od 10 mg do 80 mg, plazma kinetika pantoprazola 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 PIK (površina ispod krive), maksimalnu koncentraciju u plazmi i time bioraspoloživost. Primena pantoprazola sa hranom može odložiti njegovu resorpciju.

Distribucija

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

Metabolizam

Lek 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 približno 1 sat a klirens je približno 0,1 L/h/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitanika 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 (približno 80%) za metabolite pantoprazola,

ostatak se eliminiše putem fecesa. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatima. Poluvreme eliminacije za glavni metabolit (približno 1,5 sat) nije mnogo duže nego kod pantoprazola.

Karakteristike kod pacijenata/posebne grupe ispitanika

Slabi metabolizeri

Približno 3% populacije Evropljana ima smanjenu funkciju enzima CYP2C 19 i oni se nazivaju slabi

metabolizeri. Kod ovih osoba metabolizam pantoprazola je verovatno uglavnom katalizovan enzimom CYP3A4. Nakon primene jedne 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 do između 7 i 9 h, a vrednosti površine ispod krive (PIK) povećane za faktor 5-7, maksimalna plazma koncentracija se samo neznatno povećava za faktor 1,5 u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Stariji pacijenti

Slično tome, blagi porast vrednosti PIK i C_{max} kod starijih osoba u poređnju sa mladim ispitanicima nije klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Nakon primene jedne 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 opsegu odgovarajućih vrednosti kod odraslih. Nakon primene jedne 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 starosne dobi 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 bazirani na konvencionalnim studijama o bezbednosti leka, toksičnosti ponavljanih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne štetne efekte leka na ljude.

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

U grupi pacova koja je primala visoke doze (200 mg/kg) uočen je blagi porast 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 niska, ne očekuju se neželjena dejstva na tireoidnoj žlezdi.

U reproduktivnim studijama na životinjama, znaci blage fetotoksičnosti uočeni su pri primeni doza većih od 5 mg/kg.

Istraživanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju fertiliteta ili teratogenim efektima.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- maltitol;
- krospovidon;
- karmeloza-natrijum;
- natrijum-karbonat, bezvodni;
- 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, bezvodni.

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

Unutrašnje pakovanje je blister (AL/AL) sa 14 gastrozistentnih tableta .
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 14 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: 515-01-00268-18-002

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

Datum prve dozvole: 08.07.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.