

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Controloc[®], 40 mg, gastrozistentna tableta
INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadži 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol-natrijum seskvihidrata 45,1 mg)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Žute, ovalne, bikonveksne film tablete sa belim do skoro belim jezgrom, sa utisnutom oznakom „P 40“ braon boje na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti (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

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 godina i više)

Refluksni ezofagitis

Jedna gastrozistentna tableta Controloc 40 mg dnevno.

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

Odrasli

Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji sa 2 odgovarajuća antibiotika

U slučajevima duodenalnog ili želudačnog ulkusa i potvrđenom infekcijom sa *Helicobacter pylori*, mikroorganizam treba da se eliminiše kombinovanom terapijom.

Trebalo bi uzeti u obzir nacionalne preporuke i vodiče dobre kliničke prakse u vezi sa bakterijskom rezistencijom i upotrebom odgovarajuće antibakterijske terapije.

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

- a) 2 x 1 Controloc 40 mg gastrozistentna tableta na dan
+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan
+ 2 x 500 mg klaritromicina na dan
- b) 2 x 1 Controloc 40 mg gastrozistentna tableta na dan
+ 2 x 400-500 mg metronidazola na dan (ili 500 mg tinidazola)
+ 2 x 250-500 mg klaritromicina na dan
- c) 2 x 1 Controloc 40 mg gastrozistentna tableta na dan
+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan
+ 2 x 400-500 mg metronidazola na dan (ili 500 mg tinidazola)

U kombinovanoj terapiji za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije, drugu tabletu leka Controloc 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. Ukoliko je potrebno obezbediti lečenje ulkusa, dodatno lečenje pantoprazolom je indikovano, a doze za lečenje gastričnog ili duodenalnog ulkusa je potrebno razmotriti.

Kod pacijenata kod kojih nije primenjiva kombinovana terapija, npr. ukoliko je pacijent sa negativnim nalazom *Helicobacter pylori*, primenjuje se sledeće uputstvo za monoterapiju lekom Controloc 40 mg:

Terapija ulkusa želuca

Jedna gastrozistentna tableta Controloc 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrozistentne tablete Controloc 40 mg na dan), posebno kada ne postoji odgovor na ostalu terapiju. Terapija ulkusa želuca obično traje 4 nedelje. Ako ovo nije dovoljno, izlečenje se obično postiže u naredne 4 nedelje.

Terapija ulkusa duodenuma

Jedna gastrozistentna tableta Controloc 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrozistentne tablete Controloc 40 mg na dan), posebno kada ne postoji odgovor na ostalu terapiju. Terapija ulkusa duodenuma obično traje 2 nedelje. Ako ovo nije dovoljno, izlečenje se obično postiže u gotovo svim slučajevima u naredne 2 nedelje.

Zollinger-Ellison sindrom i drugastanja patološke hipersekrecije

Za dugotrajno lečenje Zollinger-Ellison sindroma i drugih stanja hipersekrecije pacijenti bi trebalo da započnu lečenje sa 80 mg na dan (2 gastrozistentne tablete Controloc 40 mg). Nakon toga doza se zavisno od izmerene želudačne kiseline povećava ili smanjuje. Kod doziranja iznad 80 mg na dan doza se mora podeliti i uzimati dva puta dnevno. Moguće je privremeno povećanje dnevne doze pantoprazola iznad 160 mg, ali se visoke doze ne smeju primenjivati duže nego što to zahteva odgovarajuća kontrola želudačne kiseline.

Dužina trajanja terapije kod Zollinger-Ellison sindroma i drugih stanja patološke hipersekrecije nije ograničena i zavisi od kliničkih potreba.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne sme se prekoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (jedna gastrozistentna tableta od 20 mg pantoprazola). Lek Controloc se ne sme upotrebljavati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata sa umerenom do teškom insuficijencijom jetre, s obzirom na to da podaci o efikasnosti i

bezbednosti upotrebe leka Controloc u kombinovanoj terapiji kod ovih pacijenata nisu dostupni (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna korekcija doze. Lek Controloc se ne sme upotrebljavati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, s obzirom na to da podaci o efikasnosti i bezbednosti upotrebe leka Controloc u kombinovanoj terapiji kod ovih pacijenata nisu dostupni.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Zbog nedovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti leka, ne preporučuje se primena leka Controloc kod dece uzrasta mlađeg od 12 godina (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.

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na primenu pantoprazola može maskirati simptome pojave želučanog 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 kada je gastrični ulkus suspektan ili prisutan, potrebno je isključiti malignitet.

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

Istovremena primena inhibitora HIV proteaz

Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola i inhibitora HIV proteaze čija je resorpcija zavisna od pH želučanog sadržaja, kao što je atazanavir, a usled značajnog smanjenja bioraspoloživosti (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 bakterijske infekcije

Lečenje lekom Controloc može da dovede do nešto povećanog rizika od nastanka gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *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 prikriiveni i zato se mogu lako prevideti. Kod većine ovih pacijenata, hipomagneziemija se popravlja nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonske pumpe.

Kod pacijenata za koje se pretpostavlja da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorom protonske pumpe ili koji istovremeno uzimaju digoksin ili medicinske proizvode koji mogu prouzrokovati hipomagneziemiju (npr. diuretici), lekar treba da razmotri određivanje nivoa magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije i periodično u toku same terapije.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, posebno kada se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg perioda (više od 1 godine), mogu umereno povećati rizik od nastajanja frakture kuka, zglobova i kičme, naročito kod starijih pacijenata 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. Bolesnici sa povećanim rizikom od nastanka osteoporoze zahtevaju posebnu negu u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje adekvatnog unosa vitamina D i kalcijuma.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE)

Primena inhibitora protonske pumpe je povezana sa vrlo nefrekventnom pojavom slučajeva SCLE. Ukoliko se pojave lezije, posebno na mestima koja su izložena suncu, i ukoliko su povezane sa pojavom artralgijske, pacijentu je potrebno odmah ukazati medicinsku pomoć i lekar bi trebalo da prekine terapiju lekom Controloc. Pojava SCLE pri prethodnoj primeni inhibitora protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE sa sledećom primenom inhibitora protonske pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povišen nivo Chromogranin A (CgA) može interferirati sa testovima za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Kako bi se izbegla ova interferencija, potrebno je prekinuti terapiju lekom Controloc najmanje 5 dana pre merenja CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se nakon inicijalnog merenja, nivoi CgA i gastrina ne vrate na referentne vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon obustavljanja terapije inhibitorom protonske pumpe.

4.5 Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi čija je bioraspoloživost zavisna od pH želudačnog sadržaja

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može da dovede do smanjenja resorpcije lekova čija je biološka raspoloživost zavisna od pH želudačnog sadržaja, na primer 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 želudačnog sadržaja, kao što je atazanavir, a usled značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (videti odeljak 4.4).

Ako se proceni da je istovremena upotreba ova dva leka neizbežna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. viremija - virusno opterećenje). Dozu pantoprazola od 20 mg dnevno ne treba prekoračivati. Doziranje inhibitora HIV proteaze bi možda trebalo prilagoditi.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primena pantoprazola i varfarina ili fenoprokumonoma nije ugrozila farmakokinetiku varfarina, fenoprokumonoma ili INR. Međutim, prijavljeno je nekoliko slučajeva povećanja INR i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji IPP i varfarina ili fenoprokumonoma. Povećanje INR i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, čak i smrtnog ishoda. Pacijenti koji su na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenoprokumonomom moraju biti praćeni zbog povećanja INR i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Pri istovremenoj primeni visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljeno je da kod nekih pacijenata dolazi do povećanja nivoa metotreksata. Prema tome, kod pacijenata gde se primenjuje visoke doze metotreksata, na primer kod terapije karcinoma i psorijaze, trebalo bi uzeti u obzir privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcije

Pantoprazol se intenzivno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohrom P450. Glavni metabolički put je demetilacija pomoću izoenzima CYP2C19 i drugih metaboličkih puteva uključujući oksidaciju pomoću CYP3A4.

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

Interakcije pantoprazola sa drugim medicinskim proizvodima ili jedinjenjima, koja se metabolišu koristeći isti sistem enzima, se ne mogu isključiti.

Rezultati opsežnih studija interakcije 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 interakcije kod istovremene primene sa antacidima.

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

Medicinski proizvodi koji inhibišu ili indukuju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19 kao što su fluvoksamin mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazola. Potrebno je razmisliti o smanjenju doze kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji pantoprazolom, ili kod onih sa poremećenom funkcijom jetre.

Induktori CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantaron (*Hypericum perforatum*) mogu smanjiti koncentraciju IPP u plazmi, a koji se metabolišu pomoću ovih enzima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ukazuju da pantoprazol nema malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, poželjno je da se izbegava primena leka Controloc tokom trudnoće.

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se pantoprazol izlučuje putem mleka. Nema dovoljno informacija o izlučivanju pantoprazola u ljudsko mleko, ali postoji izveštaj i o ekskreciji u mleko kod žena. Rizik po novorođenče/dojenče se ne može izostaviti. Zbog toga, odluka o tome da li da se prekine dojenje ili prekine/odloži terapija lekom Controloc mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Controloc za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o smanjenoj plodnosti nakon primene pantoprazola.

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena pantoprazola nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Mogu da se jave neželjene reakcije kao vrtoglavica i poremećaji vida (videti odeljak 4.8). Pacijenti kod kojih se pojave, ove neželjene reakcije ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Kod približno 5% pacijenata može se očekivati pojava neželjenih reakcija na lek. Najčešće prijavljivane 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 ($< 1/10000$); i 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 učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije na pantoprazol u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju

Učestalost Klasa sistema organa	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥ 1/1000, <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija Leukopenija; Pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost (uključujući anafilaktične reakcije i anafilaktični šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hiperlipidemije i povećanje lipida u krvi (trigliceridi, holesterol); Promene u telesnoj masi		Hiponatremija; hipomagnezijemija (videti odeljak 4.4); Hipokalcijemija ⁽¹⁾ Hipokalijemija
Psijhijatrijski poremećaji		Poremećaj spavanja	Depresija (uz sva pogoršanja)	Dezorijentacija (uz sva pogoršanja)	Halucinacije; konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje već postojeće konfuzije)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; vrtoglavica	Poremećaj ukusa		Parestezija
Poremećaji oka			Poremećaji vida (zamućen vid)		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi fundusne žlezde (benigni)	Dijareja; mučnina ili povraćanje; nadimanje i gasovi; konstipacija; suvoća usta; bol i nelagodnost u abdomenu			
Hepatobilijarni poremećaji		Porast vrednosti enzima jetre (transaminaze, γ-GT)	Porast bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Raš (egzantem, erupcije) Pruritus	Urtikarija; angioedem		<i>Stevens-Johnson</i> -ov 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 dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija, premor 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,
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
 website: www.alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Nisu poznati simptomi predoziranja kod ljudi.

Sistemska izloženost dozi do 240 mg primenjene intravenskim putem tokom 2 minuta dobro je tolerisana.

S obzirom na to da se pantoprazol u velikom procentu vezuje za proteine plazme, ne 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: Inhibitori protonske pumpe
ATC šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu specifičnim dejstvom na protonske pumpe parijetalnih ćelija.

Pantoprazol prelazi u aktivnu formu u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama gde vrši inhibiciju enzima H^+/K^+ -ATP-aze, odnosno zavšne faze stvaranja hlorovodonične kiseline u želucu. Step en inhibicije zavisi od doze i utiče kako na osnovnu, tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata nestanak simptoma se postiže nakon 2 nedelje. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora H_2 receptora, lečenje pantoprazolom uzrokuje smanjenu kiselost u želucu, a time i povećanje gastrina srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje 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 drugim materijama (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Efekat je isti bilo da se lek primenjuje oralnim ili intravenski putem.

Farmakodinamski efekti

Pod uticajem pantoprazola dolazi do porasta vrednosti gastrina našte. Kod kratkotrajne primene u većini slučajeva vrednosti ne prelaze gornju granicu normalnih vrednosti. Prilikom dugotrajne primene, u većini slučajeva vrednosti gastrina se udvostručuju. Enormno povećanje se pak dešava samo u pojedinim slučajevima. Shodno tome, u želucu je tokom dugotrajne terapije u malom broju slučajeva kao rezultat uočena pojava blagog do umerenog povećanja specifičnih endokrinih ćelija (ECL) (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Prema dosadašnjim ispitivanjima, obrazovanje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želudačnih karcinoida nađenih u eksperimentima na životinjama (videti odeljak 5.3), nije uočeno 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 terapije antisekretornim medicinskim proizvodima, nivo gastrina u serumu se povećava kao odgovor na smanjenu sekreciju gastične kiseline. Takođe, nivo CgA se povećava usled smanjenja gastične kiselosti. Povišeni nivo CgA može interferisati sa testovima za otkrivanje neuroendokrinih tumora.

Dostupni publikovani podaci sugerišu da terapiju inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 nedelje pre merenja CgA nivoa. Ovo će omogućiti nivoima CgA koji su moguće lažno povećani nakon terapije IPP, da se vrte na referentne vrednosti.

5.2 Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Pantoprazol se brzo resorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već posle jedne oralne doze od 40 mg. U proseku za približno 2,5 časa po uzimanju postiže se maksimalna koncentracija u serumu od približno 2-3 mikrograma/mL i ova vrednost se posle višestruke primene održava konstantno.

Farmakokinetička svojstva ne zavise od toga da li je u pitanju pojedinačna ili ponovljena doza. U rasponu doze od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je praktično linearna kako po peroralnoj, tako i po intravenskoj primeni.

Pronađeno je da je apsolutna bioraspoloživost tablete približno 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na površinu ispod krive (PIK) i maksimalnu koncentraciju u serumu, pa prema tome ni na bioraspoloživost.

Prilikom istovremenog uzimanja hrane jedino može da dođe do povećanja varijabilnosti vremena odlaganja (lag-vreme).

Distribucija

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

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo u potpunosti metaboliše u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija izoenzimom CYP2C19 praćena konjugacijom sulfata, drugi metabolički put uključuje oksidaciju izoenzimom CYP3A4.

Eliminacija

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

Za metabolite pantoprazola eliminacija preko bubrega predstavlja glavni put ekskrecije (približno 80%), ostalo se izlučuje fecesom. Glavni metabolit i u serumu i u mokraći je desmetilpantoprazol konjugovan sa sulfatom. Poluvreme eliminacije za glavni metabolit (približno 1,5 sat) nije mnogo duže nego za pantoprazol.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Slabi metabolizeri

Kod približno 3% žitelja Evrope nedostaje enzim CYP2C19 i nazivaju se „sporim metabolizerima“. Kod tih osoba se metabolizam pantoprazola verovatno odvija preko izoenzima CYP3A4. Nakon pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola srednja vrednosti površine ispod krive koncentracije u plazmi je bila približno 6 puta veća kod „sporih metabolizera“ nego kod osoba koje imaju funkcionalan izoenzim CYP2C19 („brzi metabolizeri“). Prosečne maksimalne vrednosti koncentracije u plazmi su bile povećane za približno 60%. Ovi nalazi nemaju uticaj na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod davanja pacijentima sa ograničenom funkcijom bubrega (uključujući pacijente na dijalizi) nije potrebno smanjenje doze pantoprazola. Kao i kod zdravih, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo male količine pantoprazola. 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 (*Child* klasa A i B) vrednosti poluvremena eliminacije povećane za 7 - 9 h, a vrednosti PIK povećane za faktor 5-7, maksimalna plazma koncentracija se samo blago povećava za faktor 1,5 u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Nakon primene pojedinačne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola kod dece uzrasta od 5 do 16 godina, površina ispod krive (PIK) i C_{max} bile u rasponu koji odgovara vrednostima za odrasle.

Nakon primene pojedinačne i.v. doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola kod dece uzrasta od 2 do 16 godina, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i uzrasta ili telesne mase. Vrednost PIK i volumen distribucije su bili usklađeni sa podacima za odrasle.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim farmakološkim ispitivanjima bezbednosti leka, toksičnosti i mutagenosti ne pokazuju neku posebnu opasnost za ljudsku upotrebu.

Tokom dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti na pacovima pronađene su neuroendokrine neoplazme. Uz to, u predželudačnom delu kod pacova pronađeni su papilomi skvamoznih ćelija. Pažljivo je ispitan mehanizam koji putem supstituisanih benzimidazola dovodi do formiranja gastričnih karcinoida. Došlo se do zaključka da se radi o sekundarnoj reakciji na znatno povišen nivo gastrina u serumu pacova tokom hroničnog lečenja visokim dozama. Tokom dvogodišnjeg ispitivanja na glodarima zapažen je povećan broj tumora jetre kod pacova i ženki miševa, što se pripisuje intenzivnom metabolizmu pantoprazola u jetri.

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

U studijama reproduktivne toksičnosti na životinjama, znaci fetotoksičnosti su primećeni pri primeni doza većih od 5 mg/kg.

Ispitivanja nisu otkrila smanjenje fertiliteta ili teratogene efekte.

Prolazak kroz placentu je istraživao kod pacova, pri čemu je utvrđen porast u uznapredovalo gestaciji. Posledica je povećanje koncentracije pantoprazola kod fetusa neposredno pre rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

Aktivna supstanca je pantoprazol. Jedna tableta sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol-natrijum, seskvihidrata).

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

natrijum-karbonat, bezvodni;

manitol;

krospovidon;

povidon;

kalcijum-stearat.

Obloga tablete:

povidon;

propilenglikol;

hipromeloza metakrilna kiselina-etakrilat kopolimer 1:1 disperzija 30 % se sastoji od:

metakrilna kiselina-etakrilat kopolimer 1:1,

polisorbat 80,

natrijum-laurilsulfat;

trietilcitrat;

titan-dioksid (E171);

gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);

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

6.2 Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je aluminijum-aluminijum blister (Al/PE-OPA/Al/PE blister).
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze jedan Alu-Alu 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

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

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

515-01-00558-18-002

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

Datum prve dozvole: 04.12.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 24.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2019.