Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Pantoprazol Sandoz®, gastrorezistentne tablete, 40 mg

Pakovanje: blister deljiv na pojedinačne doze, 1 x (14 x 1) gastrorezistentna tableta

Proizvođač: **LEK FARMACEVTSKA DRUŽBA D.D.**

Adresa: **Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD**

Adresa: **Kneginje Zorke 2, Beograd**

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

1. IME LEKA

Pantoprazol Sandoz®, 40 mg, gastrorezistentne tablete

INN: **pantoprazol**

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 2 mikrogram Ponce 4R aluminum lake (E124).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.
Ovalne, obložene tablete žute boje, dimenzija 11.7 x 6.0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 godina i stariji

- Refluksni ezofagitis

Odrasli

- Eradikacija bakterije *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 uzrasta od 12 godina i stariji

Refluksni ezofagitis
1 gastrorezistentna tableta leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza može biti udvostručena (do 2 tablete leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg dnevno), posebno kada izostane odgovor na ostalu 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 2 odgovarajuća antibiotika
U slučajevima duodenalnog ili želudačnog ulkusa i potvrđenom infekcijom sa *Helicobacter pylori*, mikroorganizam treba da se eliminiše kombinovanom terapijom. Potrebno je uzeti u obzir zvanične lokalne vodiče (npr. nacionalne preporuke) u vezi sa rezistencijom bakterije i upotrebom i propisivanjem odgovarajuće antibakterijske terapije. Za eradikaciju *H. pylori*, zavisno od rezistencije, preporučuju se sledeće kombinacije:

a) 2 x 1 Pantoprazol Sandoz, 40 mg, gastrorezistentna tableta na dan
+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan
+ 2 x 500 mg klaritromicina na dan

b) 2 x 1 Pantoprazol Sandoz, 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 Pantoprazol Sandoz, 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 *H. pylori* infekcije, drugu tabletu leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg bi trebalo uzeti 1 sat pre večernjeg obroka. Kombinovana terapija se upotrebljava generalno 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 duodenalnog i gastričnog ulkusa je potrebno razmotriti.

Kod pacijenata kod kojih nije potrebna kombinovana terapija, npr. ukoliko je pacijent sa negativnim nalazom *H. pylori,* primenjuje se sledeće uputstvo za monoterapiju lekom Pantoprazol Sandoz od 40 mg:

Terapija ulkusa želuca

Jedna gastrorezistentna tableta leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrorezistentne tablete leka Pantoprazol Sandoz od 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

1 gastrorezistentna tableta leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrorezistentne tablete leka

Pantoprazol Sandoz od 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 druga stanja patološke hipersekrecije

Za dugotrajno lečenje *Zollinger-Ellison* sindroma i drugih patoloških stanja hipersekrecije pacijenti bi trebalo da započnu lečenje sa dnevnom dozom od 80 mg (2 gastrorezistentne tablete leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg).

Nakon toga, doza se može povećati ili smanjiti po potrebi na osnovu nalaza o izlučivanju želudačne kiseline. Kod primene doza većih od 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 primenjuju duže nego što to zahteva odgovarajuća kontrola želudačne kiseline.

Dužina terapije kod *Zollinger-Ellison* sindroma i drugih stanja patološke hipersekrecije nije ograničena i mora se prilagoditi kliničkim potrebama.

Doziranje kod posebne populacije

Deca mlađa od 12 godina

Zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka, ne preporučuje se upotreba leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg kod dece mlađe od 12 godina.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ne sme se prekoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (jedna gastrorezistentna tableta od 20 mg pantoprazola). Pantoprazol Sandoz od 40 mg se ne sme upotrebljavati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata sa umerenom do teškom disfunkcijom jetre, s obzirom da podaci o efikasnosti i bezbednosti upotrebe leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg u kombinovanoj terapiji kod ovih pacijenata nisu trenutno dostupni (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Pantoprazol Sandoz od 40 mg se ne sme upotrebljavati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, s obzirom da podaci o efikasnosti i bezbednosti upotrebe leka Pantoprazol Sandoz od 40 mg u kombinovanoj terapiji kod ovih pacijenata nisu trenutno dostupni.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Način primene

Tablete ne treba žvakati ili lomiti, treba ih progutati cele sa dovoljnom količinom 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 tokom terapije pantoprazolom pratiti vrednosti enzima jetre, a posebno kod dugotrajne upotrebe. U slučaju porasta nivoa enzima jetre, ovu terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Kombinovana terapija

U slučaju kombinovane terapije, potrebno je pogledati Sažetak karakteristika leka za odgovarajući lek.

U prisustvu simptoma upozorenja

Kod pojave bilo kojih simptoma upozorenja (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, s obzirom da terapija pantoprazolom može ublažiti simptome i odložiti dijagnozu.

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

Istovremena upotreba atazanavira
Ne preporučuje se istovremena upotreba inhibitora protonske pumpe (IPP) sa atazanavirom (videti odeljak 4.5). Ako se proceni da je istovremena upotreba ova dva leka neizbežna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. virusno opterećenje), u kombinaciji sa povećanjem doze atazanavira na 400 mg, uz 100 mg ritonavira. Dozu pantoprazola od 20 mg dnevno ne treba prekoračivati.

Uticaj na resorpciju vitamina B12

Kod pacijenata sa *Zollinger-Ellison*-ovim sindromom i ostalim patološkim stanjima u kojima se stvara previše želudačne kiseline koji zahtevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol, kao i svi drugi lekovi koji blokiraju stvaranje želudačne kiseline može dovesti do smanjenja resorpcije vitamina B_{12} (cijanokobalamin) kao posledica hipo- ili ahlorhidije. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim rezervama u organizmu ili faktorima rizika za smanjenu

resorpciju vitamina B_{12}, koji su na dugotrajnoj terapiji, ili ako se uoče odgovarajući klinički simptomi.

Dugotrajna terapija

Pacijenti na dugotrajnoj terapiji, posebno dužoj od jedne godine, treba da su pod redovnim praćenjem.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske 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 prepoznatljivih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od preloma za 10-40%. Rizik može biti povećan i zbog drugih faktora rizika. Pacijenti sa rizikom od osteoporoze zahtevaju posebnu negu, u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje adekvatnog unosa vitamina D i kalcijuma.

Hipomagnezemija

Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol, u periodu od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva i godinu dana, može se javiti težak 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 stoga se mogu lako prevideti. Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezemija se popravlja nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonske pumpe.

Kod pacijenata kod kojih se pretpostavlja da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorom protonske pumpe ili koji istovremeno uzimaju inhibitore protonske pumpe sa digoksinom ili lekovima koji mogu prouzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), lekar treba da razmotri određivanje nivoa magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije IPP i periodično u toku same terapije.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Može se očekivati da pantoprazol, kao i svi inhibitori protonske pumpe dovede do povećanja broja normalno prisutnih bakterija u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta. Terapija lekom Pantoprazol Sandoz od 40 mg može da dovede do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella, Campylobacter* i *C. difficile*.

Ovaj leka sadrži azo-agens za bojenje (Ponce 4R red aluminium lake- E124) koji može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj pantoprazola na resorpciju drugih lekova

Usled izražene i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može smanjiti resorpciju lekova čija je bioraspoloživost zavisna od pH želudačnog sadržaja, na primer nekih azolnih antimikotika kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i ostali lekovi kao što je erlotinib.

Lekovi u terapiji HIV infekcije (atazanavir)

Istovremena primena atazanavira i drugih lekova u terapiji HIV infekcije čija je resorpcija pH-zavisna, sa inhibitorima protonske pumpe može dovesti do značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lekova protiv HIV infekcije što može uticati na njihovu efikasnost. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena inhibitora protonske pumpe sa atazanavirom (videti odeljak 4.4).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim studijama nije zabeležena interakcija tokom istovremene primene sa fenprokumonom ili varfarinom, prijavljeno je nekoliko izolovanih slučajeva promene protrombinskog vremena / INR tokom istovremene primene, u post-marketinškom periodu. Zbog toga se kod pacijenata koji su na terapiji kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin) preporučuje praćenje protrombinskog vremena/INR nakon započinjanja terapije, nakon završetka terapije ili tokom neredovne upotrebe pantoprazola.

Metotreksat

Prijavljeno je da istovremena primena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe dovodi do povećanja nivoa metotreksata kod nekih pacijenata. Zbog toga je neophodno da se u situacijama kada je neophodna primena visokih doza metotreksata, na primer karcinom i psorijaza, razmotri privremeni prekid upotrebe pantoprazola.

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 pomoću CYP3A4.

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

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.

4.6 Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi pantoprazola kod trudnica. U reproduktivnim studijama na životinjama, uočeni su znaci reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Potencijalani rizik kod ljudi nije poznat. Osim ako nije zaista neophodno, pantoprazol se ne sme primenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se pantoprazol izlučuje u mleko. Zabeleženo je izlučivanje pantoprazola u humano mleko. Zbog toga odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lekom Pantoprazol Sandoz treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije leka Pantoprazol Sandoz za majku.

Fertilitet

U studijama na životinjama nije bilo dokaza o oštećenju fertiliteta nakon upotrebe pantoprazola (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

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

4.8 Neželjena dejstva

Kod oko 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 donjoj tabeli, neželjene reakcije na pantoprazol su prikazane prema sledećoj klasifikaciji učestalosti:
veoma česte (≥1/10); česte (od ≥1/100 do <1/10); povremene (od ≥1/1000 do <1/100); retke (od ≥1/10000 do <1/1000); veoma retke (<1/10000) i nepoznate (nije moguće odrediti učestalost na osnovu dostupnih podataka).

Za neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu, nije moguće primeniti definisanu učestalost ispoljavanja, te su zato ove reakcije svrstane u kolonu nepoznate učestalosti.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.
Tabela 1: Neželjene reakcije na pantoprazol u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Učestalost **Organski sistem**	**Povremene**	**Retke**	**Veoma retke**	**Nepoznate**
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema		Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija Pancitopenija	
Imunološki poremećaji		Preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hiperlipidemije i povećanje lipida u krvi (triglicerida, holesterol); Promene telesne mase		Hiponatremija, Hipomagnezemija (videti odeljak 4.4), Hipokalcemija povezana sa hipomagnezemijom; Hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji spavanja	Depresija (sa svim pogoršanjima)	Dezorijentacija (sa svim pogoršanjima)	Halucinacija; Konfuzija (naročito kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje tih simptoma ako su prisutni)
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja; Vrtoglavica	Poremećaji čula ukusa		Parestezija
Poremećaji na nivou oka		Poremećaji vida / zamućen vid		

Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja; Mučnina/ povraćanje;Abdominalna distenzija i nadutost; Konstipacija; Suvoća usta; Abdominalni bol i nelagodnost			
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje enzima jetre (transaminaze, γ-GT)	Porast bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; Žutica; Hepatocelularna insuficijencija
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Raš / egzantem / erupcije po koži; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		*Stevens-Johnson*- ov sindrom; *Lyell* sindrom; Eritema multiforme; Fotosenzitivnost
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Prelom kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	Artralgija; Mialgija		Mišićni spazam kao posledica elektrolitnog disbalansa
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema				Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom do bubrežne insuficijencije)
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki		Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, premor i osećaj slabosti	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

Nema poznatih simptomi predoziranja kod ljudi.

Sistemska izloženost pantoprazolu u dozi do 240 mg koji je primenjen intravenskim putem tokom 2 minuta dobro je tolerisana.

S obzirom 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: Inhibitori protonske pumpe

ATC kod: A02BC02

Mehanizam dejstva

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline putem specifične blokade protonskih pumpi u parijetalnim ćelijama želuca.

Pantoprazol se pretvara u aktivni oblik 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, gubitak simptoma se postiže u okviru dve nedelje. Kao i sa drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H_2 receptora, pantoprazol dovodi do smanjene kiselosti u želucu, a samim tim i do povećanja gastrina koje je proporcionalno smanjenju

kiselosti. Povećanje gastrina je reverzibilno. S obzirom da se pantoprazol vezuje za enzime distalno od ćelijskih 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.

Vrednosti gastrina natašte se povećavaju pod dejstvom pantoprazola. Pri kratkotrajnoj upotrebi, u većini slučajeva vrednosti gastrina ne prelaze gornju granicu. Za vreme dugotrajne terapije, vrednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Međutim, izraziti porast vrednosti se javlja samo u izolovanim slučajevima. Kao rezultat toga, blago do umereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija (ECL) želuca je uočeno kod retkih 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 na životinjama (videti odeljak 5.3), nisu zabeleženi kod ljudi.

Prema rezultatima studija na životinjama, kod dugotrajne primene pantoprazola u trajanju dužem od jedne godine, ne može se potpuno isključiti uticaj na endokrine parametre tireoidne žlezde.

5.2 Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Pantoprazol se brzo resorbuje, čak i nakon jedne oralne doze od 40 mg pantoprazola, postiže se maksimalna koncentracija aktivne supstance u plazmi. U proseku, maksimalne koncentracije u serumu od oko 2-3 mikrograma/mL se postižu tokom oko 2,5 sata nakon primene doze i ostaju konstantne čak i nakon višestrukog doziranja.

Farmakokinetika se ne menja nakon jednog ili ponovljenog doziranja. U doznom opsegu od 10 do 80 mg, plazma kinetika pantoprazola je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene.

Utvrđeno je da je apsolutna bioraspoloživost iz tablete oko 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na PIK (površina ispod krive), maksimalnu koncentraciju u serumu i time bioraspoloživost. Istovremenim uzimanjem hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka resorpcije.

Distribucija

Vezivanje pantoprazola za proteine plazme u serumu iznosi oko 98%. Volumen distribucije iznosi oko 0,15 L/kg.

Eliminacija

Pantoprazol 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. Terminalno poluvreme eliminacije je oko 1 sat i klirens je oko 0,1

L/h/kg. Bilo 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 (oko 80%) za metabolite pantoprazola, ostatak se eliminiše fecesom. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetil-pantoprazol koji je konjugovan sa sulfatima. Poluvreme eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 sat) nije mnogo duže nego pantoprazola.

Karakteristike kod pacijenata/posebnih grupa ispitanika

Oko 3% populacije Evropljana ima smanjenu funkciju enzima CYP2C19 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, PIK pantoprazola bio je oko 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 oko 60%. Ovi nalazi ne utiču na doziranje pantoprazola.

Ne preporučuje se smanjenje doze kada se pantoprazol primenjuje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko. Samo veoma 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.

Iako su kod pacijenata sa cirozom jetre (*Child* klase A i B) vrednosti poluvremena eliminacije povećane između 7 i 9 sati i vrednosti PIK povećane za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu se samo blago povećava za faktor 1,5, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Slično tome, blagi porast PIK i C_{max} kod starijih dobrovoljaca u poređenju sa mlađim ispitanicima nije klinički značajan.
Deca

Nakon primene jedne oralne doze pantoprazola od 20 mg ili 40 mg kod dece uzrasta od 5 do 16 godina 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. PIK i volumen distribucije su bili usklađeni sa podacima dobijenim kod odraslih osoba.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim farmakološkim ispitivanjima bezbednosti leka, toksičnosti ponavljanih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne štetne efekte leka po ljude.

U 2-godišnjoj 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 izraziti porast serumskog gastrina koji se javlja kod pacova tokom hronične terapije. U 2-godišnjoj studiji, kod pacova i ženki miševa 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 da je terapijska doza za ljude mala, 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. Ispitivanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju fertiliteta ili teratogenim efektima.

Kod 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 povišene koncentracije pantoprazola kod fetusa.

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
- celuloza, mikrokristalna
- krospovidon (tip A)
- hidroksipropilceluloza (tip EXF)
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- kalcijum-stearat

Središnji sloj omotača tablete čini Opadry Yellow, sledećeg sastava:
- hipromeloza
- titan-dioksid (E171)
- makrogol 400
- Quinoline yellow aluminium lake (E104)
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
- Ponce 4R aluminium lake (E124)

Spoljašnji sloj omotača tablete se sastoji od:
- metakrilna kiselina - etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30% (metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1), polisorbat 80, natrijum-laurilsulfat)
- trietilcitrat

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PVC/Alu blister deljiv (perforacijom) na pojedinačne doze sa 14 gastrorezistentnih tableta.
Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 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)

Nema posebnih zahteva.
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 4245/2010/12
Broj obnove dozvole: 515-01-02197-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 13.09.2010.
Datum obnove dozvole: 25.12.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2015.