

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Acipan<sup>®</sup>, 20 mg, gastrorezistentne tablete**

INN: pantoprazol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 1 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 8.9 x 4.6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 godina i stariji

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

*Odrasli*

- Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih upotrebom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih 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 uzrasta od 12 godina i stariji*

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Preporučena oralna doza je jedna gastrorezistentna tableta leka Acipan od 20 mg dnevno. Ublažavanje simptoma bolesti se obično postiže za 2 do 4 nedelje. Ako ovo nije dovoljno, olakšanje simptoma se obično postiže tokom naredne 4 nedelje terapije.

Kada se simptomi povuku, kontrola ponovnog javljanja simptoma može se sprovoditi uzimanjem po potrebi 20 mg pantoprazola jednom dnevno. Povratak na kontinuiranu terapiju treba razmotriti u slučaju da nije postignuta odgovarajuća kontrola simptoma terapijom po potrebi.

## Dugotrajna terapija i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajnu terapiju, preporučuje se doza održavanja od jedne tablete leka Acipan od 20 mg dnevno, koja se u slučaju relapsa, može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno. Za takve slučajeve dostupan je i lek Acipan, gastrozistentne tablete, 40 mg. Nakon oporavka od rekurentne epizode doza se ponovo može smanjiti na 20 mg pantoprazola.

### *Odrasli*

#### Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih upotrebom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod rizičnih grupa pacijenata, kod kojih je neophodna kontinuirana NSAIL terapija

Preporučena oralna doza je jedna gastrozistentna tableta leka Acipan od 20 mg dnevno.

### Posebne populacije

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba se primeniti doza veća od 20 mg pantoprazola na dan (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 Acipan od 20 mg kod dece uzrasta mlađeg od 12 godina.

### Način primene

Oralna primena.

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 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 primena sa NSAIL

Primenu leka Acipan od 20 mg u prevenciji gastroduodenalnih ulkusa izazvanih upotrebom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), treba ograničiti samo na pacijente koji zahtevaju kontinuiranu primenu NSAIL i imaju povećan rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećan rizik treba proceniti u skladu sa individualnim faktorima rizika, kao što su npr. starije životno doba (stariji od 65 godina), ulkus želuca ili duodenuma ili krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta u istoriji bolesti.

## Maligniteti želuca

Simptomatski odgovor na primenu pantoprazola može maskirati simptome pojave želucačnog 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 odgovarajuće 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 želucačnog sadržaja, kao što je atazanavir, a usled značajnog smanjenja bioraspoloživosti (videti odeljak 4.5).

## Uticao na resorpciju vitamina B12

Kao i svi drugi lekovi koji blokiraju sekreciju želucačne kiseline, pantoprazol može smanjiti resorpciju vitamina B<sub>12</sub> (cijankobalamin) usled hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba imati u vidu kod pacijenata sa smanjenim rezervama u organizmu ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B<sub>12</sub>, koji su na dugotrajnoj terapiji pantoprazolom ili kada se kod njih primete posledični klinički simptomi.

## Dugotrajna terapija

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

## Gastrointestinalne infekcije prouzrokovane bakterijama

Terapija lekom Acipian može da dovede do nešto povećanog 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, tokom najmanje tri meseca, a u većini slučajeva i tokom godinu dana, može se retko 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 zato se mogu lako prevideti. Hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalijemije (vidite odeljak 4.8). Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezemija (i hipokalcemija i/ili hipokalijemija povezana sa hipomagnezemijom) se poboljšava nakon nadoknade magnezijuma i prekida 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 koncentracije magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije IPP i periodično u toku same terapije.

## Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (> duže od 1 godine), mogu umereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, naročito kod starijih pacijenata ili u prisustvu drugih poznatih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od fraktura za 10-40%. Ovo povećanje može biti posledica i drugih faktora rizika. Pacijenti sa rizikom od osteoporoze zahtevaju posebnu negu, u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje odgovarajućeg unosa vitamina D i kalcijuma.

### Subakutni kutani lupus erythematosus (engl. Sub-acute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Primena inhibitora protonске 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 artralgiја, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, dok bi lekar trebalo da razmotri prekid primene leka Acipan. Pojava SCLE pri prethodnoj primeni inhibitora protonске pumpe može povećati rizik od kasnijeg ispolјavanja SCLE prilikom primene drugih inhibitora protonске pumpe.

### Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povećane vrednosti *Chromogranin A* (CgA) može da utiče na ispitivanje prisustva neuroendokrinih tumora. Kako bi se ovo izbeglo, potrebno je prekinuti terapiju lekom Acipan najmanje 5 dana pre određivanja vrednosti CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se nakon inicijalnog merenja, vrednosti CgA i gastrina ne vrate na referentne vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon prestanka primene inhibitora protonске pumpe.

### **Lek Acipan sadrži azo-agens za bojenje (Ponce 4R red aluminium lake-E124)**

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

### **Lek Acipan sadrži natriјum**

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natriјuma po dozi, tj. suštinski je „bez natriјuma“.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Lekovi čija je bioraspoloživost zavisna od pH želudačnog sadržaja

Usled izražene i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može smanјiti 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.

### 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 primena ova dva leka neizbežna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. virusno opterećenje, engl. *virus load*). Dozu pantoprazola od 20 mg dnevno ne treba prekoračavati. 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 priјavljeni su slučajevi povećanog INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su na istovremenoј terapiji IPP i varfarina ili fenprokumonoma. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, čak i smrtnog ishoda. Pacijenti koji su na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonomom moraju biti praćeni zbog povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

### Metotreksat

Pri istovremenoј primeni velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonске pumpe priјavljeno je da kod nekih pacijenata dolazi do povećanja koncentracije metotreksata. Prema tome, kod pacijenata gde se primenjuju velike doze metotreksata, na primer kod terapije kancera i psorijaze, trebalo bi uzeti u obzir 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 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.

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

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 primene 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 su fluvoksamin mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazola. Potrebno je razmotriti smanjenje doze leka kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji velikim dozama pantoprazola, ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Induktori CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantarion (*Hypericum perforatum*) mogu da smanje koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi, 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 pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primenu leka Acipan tokom trudnoće.

##### Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se pantoprazol izlučuje putem mleka. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u humano mleko, ali postoji izveštaj i o ekskreciji u mleko kod žena. Rizik po novorođenče/odojče se ne može isključiti. Zbog toga odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lekom Acipan treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije leka Acipan za majku.

##### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o smanjenoj plodnosti nakon upotrebe pantoprazola (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 ili rukovanja mašinama. Mogu se javiti neželjene reakcije leka poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovih neželjenih reakcija, pacijent ne treba upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Kod približno 5% pacijenata može se očekivati pojava neželjenih reakcija na lek.

U tabeli u nastavku, neželjene reakcije na pantoprazol su prikazane prema sledećoj klasifikaciji učestalosti:

veoma često ( $\geq 1/10$ ); često (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko (od  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ) 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 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	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<b>Klasa sistema organa</b>					
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija; Pancitopenija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>			Hiperlipidemija i povećanje koncentracije lipida u krvi (triglicerida, holesterola); Promene telesne mase		Hiponatremija; Hipomagnezemija (videti odeljak 4.4); Hipokalcemija <sup>(1)</sup> ; Hipokalemija <sup>(2)</sup>
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Poremećaji spavanja	Depresija (sa svim pogoršanjima)	Dezorijentacija (sa svim pogoršanjima)	Halucinacija; Konfuzija (naročito kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje tih simptoma ako su prisutni)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja; Vrtoglavica	Poremećaji čula ukusa		Parestezija
<i>Poremećaji oka</i>			Poremećaji vida / zamućen vid		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Polipi fundusnih žlezda (benigni)	Dijareja; Mučnina/povraćanje; Abdominalna distenzija i nadutost; Konstipacija; Suva usta; Abdominalni bol i nelagodnost			Mikroskopski kolitis

<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		Povećane vrednosti enzima jetre (transaminaze, $\gamma$ -GT)	Povećane koncentracije bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; Žutica; Hepatocelularna insuficijencija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip/egzantem /erupcije po koži; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		<i>Stevens-Johnson-ov sindrom;</i> <i>Lyell sindrom;</i> Eritema multiforme; Fotosenzitivnost; <i>Subakutni kutani lupus erythematosus</i> (videti odeljak 4.4); Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, engl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> )
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Prelom kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	Artralgija; Mialgija		Mišićni spazam <sup>(2)</sup>
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom do insuficijencije bubrega)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		Astenija, zamor i osećaj slabosti	Povećanje telesne temperature; Periferni edem		

<sup>(1)</sup> Hipokalcemija i/ili hipokalemija može biti povezana sa pojavom hipomagnezije (videti odeljak 4.4)

<sup>(2)</sup> Mišićni spazam kao 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 koji je primenjen 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 putem specifične blokade protonskih pumpi u parijetalnim ćelijama želuca.

Pantoprazol se prevodi 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 na to 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). Dejstvo je isto bilo da se lek primenjuje oralnim ili intravenskim putem.

#### Farmakodinamsko dejstvo

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, izrazito povećanje vrednosti 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 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 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, vrednosti gastrina u serumu se povećavaju kao odgovor na smanjenu sekreciju gastične kiseline. Takođe, vrednosti CgA se povećavaju usled smanjenja gastične kiselosti. Povećane vrednosti CgA mogu interferisati sa laboratorijskim pretragama neuroendokrinih tumora.



Dostupni, publikovani podaci sugerišu da terapiju inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 nedelje pre merenja vrednosti CgA. Ovo će omogućiti vrednostima CgA koje su moguće lažno povećane nakon terapije IPP, da se vrate na referentne vrednosti.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Pantoprazol se brzo resorbuje, čak i nakon jedne oralne doze od 20 mg pantoprazola, postiže se maksimalna koncentracija aktivne supstance u plazmi. U proseku, maksimalne koncentracije u serumu od otprilike 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 jednog ili ponovljenog doziranja. U doznom rasponu od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne i nakon intravenske primene.

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi otprilike 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na vrednost 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 otprilike 98%. Volumen distribucije iznosi otprilike 0,15 L/kg.

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 1 sat i klirens je otprilike 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 (otprilike 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 (otprilike 1,5 sat) nije mnogo duže nego za pantoprazol. Posebne populacije

#### *Spori metabolizatori*

Približno 3% populacije Evropljana ima smanjenu funkciju enzima CYP2C19 i oni se nazivaju sporim metabolizatorima. Kod ovih osoba metabolizam pantoprazola je verovatno uglavnom katalizovan enzimom CYP3A4. Nakon primene jedne doze pantoprazola od 40 mg, vrednost PIK pantoprazola bila je približno 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego kod osoba sa očuvanom funkcijom enzima CYP2C19 (ekstenzivni metabolizatori). Srednja vrednost maksimalnih koncentracija u plazmi bila je povećana za otprilike 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 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.

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

### *Starije osobe*

Slično tome, blagi povećanje vrednosti PIK i  $C_{max}$  kod starijih dobrovoljaca 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 do 16 godina, vrednosti PIK i  $C_{max}$  su bili u rasponu 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 životne dobi ili telesne mase. Vrednost 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 uticaje leka po ljude.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, pronađena je neuroendokrina neoplazma. Pored toga, u predželucu pacova otkriven 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 dvogodišnjoj studiji, kod pacova i ženki miševa je uočeno povećanje broja tumora jetre, što se objašnjava visokim 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-postnatalnoj reproduktivnoj studiji na pacovima, dizajniranoj na proceni razvoja kostiju, znaci toksičnosti mladunaca (mortalitet, smanjena srednja vrednost telesne mase, smanjena srednja vrednost dobijanja na telesnoj masi i smanjen rast kosti) su primećeni pri izloženosti ( $C_{max}$ ) približno 2x većoj kod ljudi tokom kliničke primene. Do kraja faze oporavka, parametri na kostima su bili slični u svim grupama i vrednosti telesne mase su pokazivale reverzibilnost nakon perioda oporavka bez primene leka. Jedino je prijavljivan povećan mortalitet kod pacova starosti do 21 dan za koje se procenjuje da odgovaraju uzrastu odojčadi do 2 godine. Relevantnost ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasna. Prethodno peri-postnatalno istraživanje na pacovima pri primeni nešto manjih doza od 3 mg/kg, nije pokazalo pojavu neželjenih reakcija, u poređenju sa primenom doze manje od 5 mg/kg u ovom istraživanju.

Istraživanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju plodnosti ili teratogenim uticajima.

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 povećane koncentracije pantoprazola kod fetusa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete:*

- Natrijum-karbonat, bezvodni;
- Celuloza, mikrokristalna;

- Krosppovidon (tip A);
- Hidroksipropilceluloza (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 opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC/Alu) blister sa 14 gastorozistentnih tableta. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 14 gastorozistentnih 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(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02397-20-001

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

Datum prve dozvole: 13.09.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.06.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2021.