

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Controloc[®], 20 mg, gastrorezistentne tablete

INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži:

20 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol-natrijum seskvihidrata 22,6 mg).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Controloc je indikovano za upotrebu kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih

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

Controloc je indikovano za upotrebu kod odraslih

- Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom 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

Preporučeno doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji

Simptomatska gastro-ezofagealna refluksna bolest

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

Ublažavanje simptoma bolesti se postiže za 2 do 4 nedelje. Ako ovo nije dovoljno, izlečenje se obično postiže tokom naredne 4 nedelje.

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

Dugotrajna terapija i prevencija recidiva refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajnu terapiju preporučuje se doza održavanja od jedne tablete leka Controloc 20 mg dnevno, koja se u slučaju relapsa, može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno. Za takve slučajeve postoji i lek Controloc 40 mg.

Nakon oporavka od rekurentne epizode doza se ponovo može smanjiti na 20 mg pantoprazola dnevno.

Odrasli

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod rizičnih grupa pacijenata kod kojih je neophodna kontinuirana NSAIL terapija.

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne sme se primeniti doza veća od 20 mg pantoprazola dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

Zbog nedovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti leka, ne preporučuje se primena leka Controloc kod dece mlađe od 12 godina. (videti odeljak 5.2).

Način primene

Oralna primena.

Tablete ne treba žvakati ili lomiti, treba ih progutati cele sa malo vode 1 sat pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili 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 vrednosti enzima jetre, ovu terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Istovremena upotreba sa NSAIL

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

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na 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 adekvatne terapije simptomi ne povlače, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze

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

Uticaj na resorpciju vitamina B12

Kao i svi drugi lekovi koji blokiraju sekreciju želudačne kiseline, pantoprazol 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.

Dugotrajna primena

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

Gastrointestinalne bakterijske infekcije

Lečenje lekom Controloc može da dovede do nešto većeg rizika od nastanka gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Hipomagnezemija

Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonске 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, mada u početku mogu biti prikriveni i stoga se mogu lako prevideti. Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezemija se popravija nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonске pumpe.

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

Frakture kostiju

Inhibitori protonске 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 faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonске pumpe mogu povećati ukupan rizik od preloma za 10-40%. Rizik može biti povećan i zbog drugih faktora. Pacijenti sa povećanim rizikom od 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 protonске 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 protonске pumpe može povećati rizik od pojave SCLE sa sledećom primenom inhibitora protonске pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povećane vrednosti 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, vrednosti CgA i gastrina ne vrate na referentne vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon obustavljanja terapije inhibitorom protonске pumpe.

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 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.

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. viremija - virusno opterećenje). Dozu pantoprazola od 20 mg dnevno ne treba prekoračavati. Doziranje inhibitorima HIV proteaze bi 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 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 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 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 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.

Medicinski proizvodi koji inhibišu ili indukuju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19 kao što su fluvoksamin mogu povećati sistemska 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 plazma koncentraciju IPP koji se metabolišu pomoću ovih enzima, u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umerena količina podataka o primeni leka kod trudnica (između 300-1000 trudnica) ne ukazuje na malformativnu ili fetu / neonatalnu toksičnost leka Controloc.

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

Kao mera predostrožnosti, poželjno je da se izbegne primena leka Controloc tokom trudnoće.

Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se pantoprazol izlučuje u mleko. 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 Controloc treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije lekom Controloc za majku.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena pantoprazola nema ili ima neznatan uticaj na sposobnost prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Mogu se javiti neželjena dejstva poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovih neželjenih reakcija, pacijenti ne smeju upravljati vozilom i/ili 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 ($\geq 1/10$); česte (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke (od $\geq 1/10000$ 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 opadajućoj ozbiljnosti.

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

Učestalost	Česta	Povremeno	Retko	Veoma retka	Nepoznata
Klasa sistema organa					
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		

<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>			Hiperlipidemija i povećanje nivoa lipida u krvi (triglicerida, holesterola), promene telesne mase		Hiponatremija, hipomagnezemija (videti odeljak 4.4) Hipokalcemija ⁽¹⁾ ; Hipokalemija
<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, suvoća usta, bol u stomaku i nelagodnost			
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		Povećane vrednosti enzima jetre (transaminaze, γ -GT)	Povećane vrednosti bilirubina		Hepatocelularno oštećenje, žutica, hepatocelularna insuficijencija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Raš / egzantem / erupcije po koži, pruritus	Urtikarija, angioedem		<i>Stevens-Johnson-</i> ov sindrom; <i>Lyell</i> –ov sindrom; eritema multiforme, fotosenzitivnost, subakutni kožni eritematozni lupus (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Prelom kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	Artralgija, mialgija		Mišićni spazam ⁽²⁾
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom ka bubrežnoj insuficijenciji)

<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		

¹ Hipokalcemija je povezana sa hipomagnezomijom

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

Nema poznatih simptoma predoziranja kod ljudi.

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

S obzirom 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 šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline delujući na protonsku pumpu 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 za dve nedelje.

Kao i sa drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H₂ receptora, pantoprazol dovodi do smanjene kiselosti u želucu, a samim tim i do povećanja gastrina koje je proporcionalno smanjenju kiselosti. Porast gastrina je reverzibilan. 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 uzima oralnim ili primenjuje intravenskim putem.

Farmakodinamski efekti

Vrednosti gastrina natašte rastu 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 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 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, vrednosti gastrina u serumu se povećava kao odgovor na smanjenu sekreciju gastične kiseline. Takođe, vrednosti CgA se povećavaju usled smanjenja gastične kislosti. 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 doze od 20 mg pantoprazola, postiže se maksimalna koncentracija aktivne supstance. U proseku, maksimalne koncentracije u serumu od oko 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 višestrukog doziranja. U doznom opsegu od 10 do 80 mg, plazma kinetika pantoprazola je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene.

Utvrdeno je da je apsolutna bioraspoloživost iz tablete oko 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 za proteine plazme pantoprazola iznosi oko 98%. Volumen distribucije iznosi 0,15 L/kg.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije je oko 1 sat i klirens je oko 0,1 L/h/kg. 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.

Poseben grupe ispitanika

Slabi metabolizeri

Oko 3% populacije Evropljana ima smanjenu funkciju enzima CYP2C19 i oni se nazivaju slabi metabolizeri. Kod ovih osoba metabolizam pantoprazola je verovatno 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.

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 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 klasa A i B*) vrednosti poluvremena eliminacije povećane za 3-6 sati i vrednosti PIK-a povećane za faktor 3-5, maksimalna plazma koncentracija se samo blago povećava za faktor 1,3, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Nakon primene jedne oralne doze pantoprazola od 20 mg ili 40 mg kod dece uzrasta od 5-16 godina 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 2-16 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 bazirani na konvencionalnim studijama o bezbednosti leka, toksičnosti ponavljanih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne štetne efekte leka kod ljudi.

U 2-godišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, pronađena je neuroendokrini 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, zaključeno je da je to sekundarna reakcija na izrazito povećanje vrednosti gastrina u serumu koji se javlja kod pacova tokom hronične terapije. U dvo-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 niska, 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 prijavljivian povećan mortalitet kod pacova starosti do 21 dan za koje se procenjuje da odgovaraju starosti odojčadi do 2 godine starosti. Relevantnost ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasna. Prethodno peri-postnatalno istraživanje na pacovima pri primeni nešto manjih doza od 3mg/kg, nije pokazalo pojavu neželjenih reakcija, u poređenju sa primenom doze manje od 5mg/kg u ovom istraživanju. Istraživanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju fertiliteta ili teratogenim efektima.

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;
manitol;
krospovidon;
povidon K90;
kalcijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

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

Mastilo za štampu - Opacode S-1-16530:

šelak;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
gvožđe(III)-oksid, crni (E172);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
rastvor amonijaka, koncentrovani.

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je aluminijum-aluminijum (OPA/Al/PE//Al/PE) blister sa 14 gastrozistentnih tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 14 gastrozistentnih tableta (ukupno 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 KONSTANZ, NEMAČKA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Milutina Milankovića 11a, Beograd - Novi Beograd,

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

Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-04538-19-002

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

Datum prve dozvole: 25.08.2004.;
Datum poslednje obnove dozvole: 06.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2020.