IVANČIĆ I SINOVI

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Pantacid®, gastrorezistentna tableta, 20 mg
Pakovanje: ukupno 7 kom, blister, 1 x 7 kom
Pakovanje: ukupno 14 kom, blister, 2 x 7 kom

Proizvođač: **Ivančić i sinovi d.o.o., Srbija**
Adresa: **Braće Trninić 31, Stari Banovci, Srbija**
Podnosilac zahteva: **Ivančić i sinovi d.o.o., Srbija**
Adresa: **Palmotićeva 13, 11000 Beograd, Srbija**

1. IME LEKA

Pantacid® 20 mg, gastrorezistentna tableta

INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg pantoprazola (u obliku 22,6 mg pantoprazol-natrijum, seskvihidrata).

Za pomoćne materije, videti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.
Crvenkasto-crna, bikonveksna, ovalna, obložena tableta sa utisnutom oznakom "P20" na jednoj strani, glatka sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno lečenje refluksnih simptoma (na primer gorušice, regurgitacija kiseline) kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena oralna doza je 20 mg pantoprazola (jedna gastrorezistentna tableta) na dan.

Možda će biti potrebno da se tablete uzimaju 2-3 dana uzastopno da bi se postiglo olakšanje simptoma. Kada nastupi potpuno olakšanje simptoma, terapiju treba prekinuti. Terapiju ne bi trebalo uzimati duže od 4 nedelje bez konsultacije sa lekarom.

Ukoliko ne dođe do olakšanja simptoma u toku 2 nedelje neprekidnog lečenja, pacijent bi trebalo da se obrati lekaru.

Posebna populacija

Nije neophodno podešavanje doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre.

Upotreba u pedijatrijskoj populaciji

Ne preporučuje se primena leka Pantacid 20 mg kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, usled nedostatka podataka o njegovoj bezbednosti i efikasnosti primene u navedenom uzrastu.

Način primene

Gastrorezistentne tablete Pantacid 20 mg ne bi trebalo žvakati ili lomiti, već se gutaju cele sa vodom pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu, videti u delu 6.1.
Istovremena primena sa atazanavirom (videti deo 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijent se mora uputiti da se obrati lekaru ako:

- neplanirano gubi na težini, ima anemiju, gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, uporno povraćanje ili povraćanje krvi, jer se na taj način mogu prikriti simptomi i odložiti dijagnoza ozbiljnih stanja. U takvim slučajevima je potrebno isključiti maligne bolesti.
- su prethodno imali čir na želucu ili hiruršku intervenciju na gastrointestinalnom traktu u anamnezi.
- su na stalnoj terapiji zbog lošeg varenja ili gorušice u toku 4 ili više nedelja.
- imaju žuticu, oštećenje jetre ili oboljenje jetre.
- imaju neku drugu ozbiljnu bolest koja utiče na pacijentovo opšte dobro stanje.
- su stariji od 55 godina sa novim ili nedavno promenjenim simptomima.

Pacijenti sa dugotrajnim ponovljenim simptomima indigestije ili gorušice moraju redovno posećivati lekara. Naročito pacijenti stariji od 55 godina koji svakodnevno uzimaju neki od lekova koji se izdaju bez lekarskog recepta protiv gorušice ili lošeg varenja moraju se konsultovati sa farmaceutom ili lekarom.

Pacijenti ne smeju istovremeno koristiti dodatni inhibitor protonske pumpe ili antagonist H2 receptora.

Pacijenti bi trebalo da zatraže savet od svog lekara pre nego što uzmu ovaj lek, ukoliko imaju zakazan endoskopski pregled ili urea-izdisajni test.

Pacijenta treba upozoriti da tablete ne donose trenutno olakšanje tegoba. Poboljšanje simptoma može nastupiti već nakon prvog dana lečenja s pantoprazolom, ali ponekad je potrebno uzimati ga 7 dana da bi se postigla potpuna kontrola gorušice.
Pacijenti ne smeju uzimati pantoprazol profilaktički.

Smanjena kiselost u želucu koja nastaje iz bilo kog razloga – uključujući uzimanje inhibitora protonske pumpe – povećava broj bakterija koje su inače prisutne u gastrointestinalnom traktu.
Lečenje lekovima koji smanjuju kiselost dovodi do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija npr. *Salmonella, Campylobacter* ili *C. difficile.*

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pantacid može smanjiti apsorpciju aktivne supstance čija bioraspoloživost zavisi od pH želuca (npr. ketokonazol).

Dokazano je da istovremena primena atazanavira 300 mg/ritonavira 100 mg sa omeprazolom (40 mg jednom dnevno) ili atazanavira 400 mg sa lanzoprazolom (60 mg pojedinačna doza) kod zdravih dobrovoljaca rezultira značajnim smanjenjem bioraspoloživosti atazanavira. Apsorpcija atazanavira zavisi od pH. Zato se pantoprazol

ne sme primenjivati istovremeno sa atazanavirom (videti deo 4.3).

Pantoprazol se metaboliše u jetri preko citrhrom P450 enzimskog sistema. Interakcije pantoprazola sa drugim lekovima koji se metabolišu istim enzimskim sistemom se ne mogu isključiti. Međutim, u ciljanim ispitivanjima nisu zabeležene klinički značajne interakcije sa karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom i oralnim kontraceptivom koji sadrži levonorgestrel i etinilestradiol.

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zapažene interakcije kod istovremene primene fenprokumona ili varfarina sa pantoprazolom, nakon stavljanja leka u promet prijavljeno je nekoliko izolovanih slučajeva promene INR-a (International Normalised Ratio) tokom istovremene primene tih lekova. Zbog toga kod pacijenata koji se leče kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin) trebalo bi pratiti protrombinsko vreme nakon početka, završetka ili tokom neredovnog uzimanja pantoprazola.

Kod istovremene primene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljen je porast nivoa metotreksata kod nekih pacijenata. Stoga u okolnostima kada se primenjuju visoke doze metotreksata, npr. kod karcinoma ili psorijaze, treba razmisliti o privremenom prestanku primene pantoprazola.

Nije bilo interakcija sa istovremenim uzimanjem antacida.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primeni pantoprazola kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost. Pretklinička ispitivanja nisu dokazala oštećenje ploda ili teratogena svojstva (videti tačku 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lek Pantacid gastrorezistentne tablete ne sme se koristiti tokom trudnoće.

Dojenje
Nije poznato da li se pantoprazol izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se pantoprazol izlučuje u mleko majke. Pantacid se ne sme koristiti tokom dojenja.

Fertilitet
Nije bilo dokaza smanjenja plodnosti nakon primene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (videti deo 5.3).

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

Pantoprazol ne utiče ili neznatno utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa mašinama. Mogu se pojaviti neželjena dejstva poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti deo 4.8). U takvim slučajevima pacijenti ne smeju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kod oko 5% pacijenata se očekuje pojava neželjenih dejstava leka. Najčešće zabeležena neželjena dejstva su dijareja i glavobolja i pojavljuju se kod približno 1% pacijenata.

U tabeli su prikazana neželjena dejstva pantoprazola svrstana prema sledećoj klasifikaciji učestalosti:
- veoma česta (≥ 1/10 pacijenata),

- česta (≥ 1/100 do < 1/10 pacijenata),
- povremena (≥ 1/1000 do < 1/100 pacijenata),
- retka (≥ 1/10000 do < 1/1000 pacijenata),
- veoma retka (< 1/10000 pacijenata),
- nepoznata (prema dostupnim podacima nemoguće je odrediti učestalost).

U okviru svake grupe po učestalosti neželjena dejstva su prikazana prema opadajućen stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjena dejstva pantoprazola u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju.

Učestalost	**Povremena**	**Retka**	**Veoma retka**	**Nepoznata**
Klasifikacija po sistemima organa				
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema		Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija; Pancitopenija	
Imunološki poremećaji		Preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hiperlipidemija i porast lipida (trigliceridi, holesterol); promene telesne mase		Hiponatremija; hipomagneziemija
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaj sna	Depresija (i sva pogoršanja)	Dezorijentacija (i sva pogoršanja)	Halucinacije; konfuzija (posebno kod predisponiranih osoba kao i pogoršanje ovih simptoma u slučaju da su ranije postojali)
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja; Vrtoglavica	Poremećaj ukusa		
Poremećaji na nivou oka		Poremećaj vida/zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja; mučnina/povraćanje; nadimanje i pojava gasova; zatvor; suva usta; bol i nelagodnost u stomaku			
Hepatobilijarni poremećaji	Porast enzima jetre (transaminaze, γ-GT)	Porast bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularna insuficijencija

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Osip/egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		*Stevens-Johnson*-ov sindrom; *Lyell*-ov sindrom; erithema multiforme; fotosenzibilnost
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		Artralgija; mijalgija		
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema				Intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki		Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija; umor i malaksalost	Povećanje telesne temperature; periferni edem		

4.9. Predoziranje

Nema poznatih simptoma predoziranja kod ljudi.
Doze do 240 mg primenjene intravenskim putem tokom 2 minute dobro su se podnosile. Pošto se pantoprazol u velikoj meri veže za proteine, ne može se lako odstraniti putem dijalize.
U slučaju predoziranja s kliničkim znacima intoksikacije, osim simptomatskog i suportivnog lečenja, nema specifičnih terapijskih preporuka.

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 u želucu specifičnim blokiranjem protonskih pumpi u parijetalnim ćelijama.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik (ciklični sulfenamid) u kiseloj sredini parijetalnih ćelija gde inhibira aktivnost enzima H+/ K+-ATP-aze, tj. završnu fazu sekrecije hlorovodonične kiseline u želucu. Stepen inhibicije zavisi od doze i utiče kako na osnovnu tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata gubitak simptoma gorušice i refluksa kiseline se postiže za nedelju dana. Pantacid uzrokuje smanjenje kiselosti u želucu, a tako 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 preparat daje peroralno ili intravenski.

Pod uticajem pantoprazola dolazi do porasta vrednosti gastrina natašte. Pri kratkotrajnoj upotrebi one ne prelaze gornju graničnu vrednost. Tokom dugotrajne terapije, nivo gastrina se, u većini slučajeva, udvostručuje. Enormno povećanje se pak dešava samo u pojedinim slučajevima. Tokom dugotrajne terapije, u malom broju slučajeva, kao rezultat uočena je pojava blagog do umerenog povećanja broja specifičnih endokrinih ćelija (ECL) u želucu (prosta do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema do sada sprovedenim ispitivanjima, formiranje karcionoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želudačnih karcinoida koji su nađeni u eksperimentima na životinjama (videti poglavlje 5.3), nije uočeno kod ljudi.

Klinička efikasnost
U retrospektivnoj analizi 17 studija koje su obuhvatile 5960 pacijenata sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB) koji su lečeni sa 20 mg pantoprazola (monoterapija), simptomi povezani sa refluksom kiseline, na primer gorušica i regurgitacija kiseline, su procenjivani na osnovu standardizovane metodologije.

Odabrane studije su morale da zadovoljavaju uslov da imaju najmanje jedan zabeležen simptom refluksa kiseline u toku 2 nedelje. Dijagnoza GERB-a u ovim studijama je zasnovana na endoskopskom pregledu, sa izuzetkom jedne studije gde je uključivanje pacijenata zasnovano samo na simptomatologiji.

U ovim studijama, procenat pacijenata koji su imali potpun nestanak simptoma gorušice nakon 7 dana bio je između 54,0% i 80,6% u grupi koja je uzimala pantoprazol. Nakon 14-og dana potpun nestanak simptoma gorušice zabeležen je kod 62,9% do 88,6% pacijenata, a nakon 28-og dana potpun nestanak simptoma gorušice zabeležen je kod 68,1% do 92,3% pacijenata.

Za potpuni nestanak simptoma regurgitacije kiseline, slični rezultati su dobijeni kao i za gorušicu. Procenat pacijenata koji su nakon 7 dana imali potpun nestanak simptoma regurgitacije kiseline bio je između 61,5% i 84,4%, nakon 14 dana između 67,7% i 90,4%, i nakon 28 dana između 75,2% i 94,5%.

Pantoprazol se dosledno pokazao superiornim u odnosu na placebo i antagoniste H2 receptora i neinferiornim u odnosu na ostale inhibitore protonske pumpe. Stope olakšanja simptoma refluksa kiseline su u velikoj meri nezavisne od početne faze GERB-a.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika se ne menja nakon pojedinačne ili ponovljene doze. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene.

Resorpcija
Pantoprazol se u potpunosti i brzo resorbuje nakon oralne upotrebe. Apsolutna bioraspoloživost jedne tablete je oko 77%. U proseku, za oko 2 do 2,5 časa po uzimanju (t_{max}) pojedinačne oralne doze od 20 mg, postiže se maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) od 1-1,5 µg/L, i ove vrednosti ostaju nepromenjene nakon višestrukog uzimanja. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na bioraspoloživost (površina ispod krive (PIK) ili maksimalna koncentracija u serumu (C_{max})), ali može doći do povećane varijabilnosti *lag*-vremena (t_{lag}).

Distribucija
Volumen distribucije je oko 0,15 L/kg. Vezivanje pantoprazola za proteine seruma je oko 98%.

Metabolizam i izlučivanje
Klirens je oko 0,1 L/h/kg, a terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je oko 1h. Zabeleženo je par slučajeva sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske pumpe u parijetalnim ćelijama, poluvreme eliminacije nije u uzajamnoj vezi sa produženim dejstvom (inhibicija sekrecije kiseline).

Pantoprazol se gotovo u potpunosti metaboliše putem jetre. Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put izlučivanja (80%) za metabolite pantoprazola; ostatak se izlučuje putem fecesa. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol, koji je konjugovan u obliku sulfata. Poluvreme eliminacije glavnog metabolita (1,5 h) nije mnogo duže od vrednosti za pantoprazol.

Posebna populacija
Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega
Nije preporučeno smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi, čime se uklanja samo zanemarljiva količina pantoprazola). Kao i kod zdravih, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko. Iako je poluvreme eliminacije glavnog metabolita duže (2-3 h), izlučivanje je ipak dovoljno brzo pa ne dolazi do akumulacije.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre
Nakon primene pantoprazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh klasa A, B i C) vrednosti poluvremena eliminacije se povećavaju na između 3 i 7 h, a vrednosti površine ispod krive (PIK) su povećane za faktor 3-6, dok se C_{max} neznatno povećava za faktor 1,3 u odnosu na vrednosti kod zdravih osoba.

Stariji pacijenti
Neznatno povećanje vrednosti površine ispod krive (PIK) i C_{max} kod starijih dobrovoljaca, u poređenju sa mlađim dobrovoljcima, nije bilo klinički značajno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovnu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nakon ponovljene primene ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti kod pacova pronađene su neuroendokrine neoplazme. Osim toga, pronađeni su papilomi skvamoznih ćelija u predželudačnom delu kod pacova. 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 povišenu koncentraciju gastrina u serumu pacova tokom hronične primene visokih doza.

Tokom dvogodišnjeg ispitivanja na glodarima primećen je povećan broj tumora jetre kod pacova (u samo jednoj studiji na pacovima) 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 telesne mase). 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 na životinjama (pacovima) doza od 5 mg/kg telesne mase je označena kao doza koja ne izaziva neželjeno dejstvo embriotoksičnosti. Istaživanja su pokazala da nema dokaza o smanjenoj plodnosti ili teratogenom dejstvu.
Prolazak kroz placentu je istraživan kod pacova, pri čemu je utvrđen porast u uznapredovaloj gestaciji. Posledica je povećanje koncentracije pantoprazola kod fetusa neposredno pre rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Natrijum-karbonat, bezvodni
Manitol (E421)
Saharoza
Talk
Kalcijum-stearat
Silicijum-dioksid

Film:
Hipromeloza
Talk
Makrogol 400
Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1)
Titan-dioksid (E171)
Trietil citrat
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Boja za obeležavanje oznake Opacode Black (S-1-17823):
Šelak
Izopropil alkohol
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
N-butil alkohol
Propilenglikol
Amonijum-hidroksid

6.2. Inkompatibilnost

Podaci o inkompatibilnostima nisu poznati.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ne postoje posebni zahtevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Primarno pakovanje: 7 gastrorezistentnih tableta u blisteru od OPA/Aluminijum/PVC film - Al folije.
Sekundarno pakovanje:
Pantacid 7 x 20 mg: kartonska kutija sa 1 blisterom od 7 tableta i Uputstvom za lek.
Pantacid 14 x 20 mg: kartonska kutija sa 2 blistera od 7 tableta i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Nema posebnih zahteva.

7. NOSILAC DOZVOLE

Ivančić i sinovi d.o.o.
Palmotićeva 13, 11000 Beograd, Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Pantacid 7 x 20 mg: 515-01-01830-14-001
Pantacid 14 x 20 mg: 515-01-5566-12-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Pantacid 7 x 20 mg: 04.06.2014.
Pantacid 14 x 20 mg: 03.03.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar 2013.