

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Acipan 40 mg
gastrorezistentna tableta
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka gastrorezistentna tableta sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol natrij seskvihidrata).

Pomoćna supstanca

Svaka gastrorezistentna tableta sadrži 2 µg boje aluminijum lake Poanceau 4R (E124) po gastrorezistentnoj tableti.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentne tablete.
Žuta, ovalna obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pantoprazol je namijenjen za upotrebu kod odraslih i adolescenata starosne dobi 12 godina i više

- refleksni ezofagitis

Pantoprazol je namijenjen za upotrebu kod odraslih

- za eradikaciju bakterije *Helicobacter pylori* u kombinaciji sa odgovarajućom antibiotskom terapijom kod pacijenata sa *Helicobacter pylori* udruženim ulkusom
- ulkus duodenuma
- ulkus želuca
- Zollinger-Ellisonov sindrom i drugi poremećaji sa patološkom hipersekrecijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučene doze

Odrasli i adolescenti starosne dobi 12 godina i više

Refluksni ezofagitis

Preporučena doza je jedna tableta Acipana 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može udvostručiti (do 2 tablete Acipana 40 mg na dan). Za liječenje refleksnog ezofagitisa obično je potrebna terapija u trajanju od 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže tokom sljedećih četiri sedmice terapije.

Odrasli

Eradikacija H. pylori u kombinaciji s dva prikladna (podudarna) antibiotika

Kod pacijenata sa duodenalnim ili želučanim ulkusom kod kojih je dokazana prisutnost *Helicobacter pylori*, eradikaciju mikroba treba provoditi sa kombinovanom terapijom. U obzir se moraju uzeti važeće lokalne smjernice (npr. nacionalne preporuke) u pogledu bakterijske rezistencije i odgovarajuće upotrebe i propisivanja antibakterijskih lijekova. Zavisno od oblika rezistencije, mogu se preporučiti sljedeće navedene kombinacije eradikacije *Helicobacter pylori*.

- a) jedna tableta Acipan 40 mg dva puta dnevno
+ amoksicilin 1 g dva puta dnevno
+ klaritromicin 500 mg dva puta dnevno
- b) jedna tableta Acipan 40 mg dva puta dnevno
+ klaritromicin 250 mg-500 mg dva puta dnevno
+ metronidazol 400 mg-500 mg dva puta dnevno (ili tinidazol 500 mg)
- c) jedna tableta Acipan 40 mg dva puta dnevno
+ amoksicilin 1g dva puta dnevno
+ metronidazol 400 mg-500 mg dva puta dnevno (ili tinidazol 500 mg).

U kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije, druga tableta Acipana 40 mg se mora uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Kombinovana terapija se općenito primjenjuje tokom sedam dana i može se produžiti tokom sljedećih 7 dana, do najviše dvije sedmice. Ako je za zarastanje ulkusa potrebna daljnja terapija pantoprazolom, mora se razmotriti uzimanje doze preporučene za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa.

U slučaju kada kombinovana terapija nije rješenje u liječenju, što podrazumjeva stanje kada je bolesnik negativan na prisustvo *Helicobacter pylori*, preporučuju se sljedeće doze Acipana 40 mg kao monoterapije:

Liječenje ulkusa želuca

Jedna gastrozistentna tableta Acipana od 40 mg jednom dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati liječenje na dvije gastrozistentne tablete Acipana 40 mg jednom dnevno), posebno ako nema odgovora na drugo liječenje. Za liječenje ulkusa želuca obično je potrebna terapija u trajanju od 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izliječenje se najčešće postiže tokom sljedećih četiri sedmice terapije.

Liječenje duodenalnog ulkusa

Jedna gastrozistentna tableta Acipana od 40 mg jednom dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati liječenje na dvije gastrozistentne tablete Acipana 40 mg jednom dnevno), posebno ako nema odgovora na drugo liječenje. Za liječenje duodenalnog ulkusa obično je potrebna terapija u trajanju od 2 sedmice. Ako to nije dovoljno, izliječenje se najčešće postiže tokom sljedećih dvije sedmice terapije.

Zollinger-Ellisonov sindrom i drugi poremećaji sa patološkom hipersekrecijom

Za dugotrajno liječenje pacijenata sa Zollinger-Ellisonovim sindrom i drugim poremećajima sa patološkom hipersekrecijom, liječenje se može početi sa dnevnom dozom od 80 mg (dvije tablete Acipana 40 mg).

Poslije se doza može prilagoditi, prema više ili manje, zavisno od utvrđene količine želučane kiseline. Doze veće od 80 mg dnevno moraju se podijeliti tako da se primjenjuju dva puta dnevno. Moguće je i privremeno povećanje doze preko 160 mg, međutim ne duže nego što je potrebno da bi se postigla odgovarajuća kontrola sekrecije želučane kiseline.

Trajanje liječenja kod Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja nije ograničeno i mora ga se prilagoditi kliničkim potrebama.

Pacijenti sa oštećenjem jetrene funkcije

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se prokoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (jedna tableta od 20 mg pantoprazola). Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Acipan 40 mg se ne smije koristiti u kombinovanoj terapiji za eradikaciju H. pylori kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dio 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagoditi dozu. Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Acipan 40 mg se ne smije koristiti u kombinovanoj terapiji za eradikaciju H. pylori kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (pogledati dio 5.2).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i efikasnosti, Acipan 40 mg se ne preporučuje davati djeci mlađoj od 12 godina (pogledati dio 5.2).

Način primjene

Oralna primjena.

Acipan 40 mg gastrorezistentne tablete se ne trebaju žvakati ili lomiti.

Treba ih uzeti cijele sa nešto vode, jedan sat prije obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih supstanci koje su navedene u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenje i mjere opreza pri upotrebi

Oštećena funkcija jetre

Kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre, tokom liječenja pantoprazolom, potrebno je redovno pratiti nivo jetrenih enzima, naročito pri dugotrajnoj primjeni. U slučaju porasta nivoa jetrenih enzima, liječenje treba prekinuti (pogledati dio 4.2).

Kombinovana terapija

U slučaju kombinovane terapije moraju se proučiti Sažetci karakteristika lijekova koji se koriste u kombinaciji.

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na pantoprazol može da maskira simptome karcinoma želuca i može da odloži postavljanje dijagnoze. U prisustvu bilo kojeg alarmirajućeg simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak tjelesne težine, ponavljano povraćanje, disfagija, povraćanje krvi, anemija ili melena) i kada se sumnja ili kada je prisutan ulkus želuca, potrebno je da se isključi postojanje maligne bolesti želuca.

Potrebno je razmotriti dodatne pretrage, ako simptomi bolesti traju uprkos zadovoljavajućem liječenju.

Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija apsorpcija je ovisna o kiselom želučanom pH, kao što je atazanavir, jer dolazi do značajnog smanjivanja njegove bioraspoloživosti (pogledati dio 4.5).

Uticaj na apsorpciju vitamina B12

Kod bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim stanjima patološke hipersekrecije koja iziskuju dugotrajno liječenje pantoprazolom, kao i drugi inhibitori sekrecije želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin), zbog hipo- ili ahlorhidrije. Kod dugotrajnog liječenja to treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim zalihami ili rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se se uoče klinički simptomi takvog stanja.

Dugoročno liječenje

Kod dugotrajnog liječenja, posebno ukoliko liječenje traje duže od 1 godine, pacijente treba redovno pratiti.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Liječenje inhibitorima protonske pumpe, uključujući pantoprazol, može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija koje su prouzrokovane bakterijama kao što su: *Salmonella*, *Campylobacter* ili *Clostridium Difficile*.

Hipomagnezija

Teška hipomagnezija prijavljena je kod bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe poput pantoprazola tokom perioda liječenja najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezije poput umora, tetanija, delirija, konvulzija, omaglice i ventrikularne aritmije, čiji nastup može biti podmucao i može ga se previdjeti. Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će se dugotrajno liječiti inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istovremeno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu prouzrokovati hipomagneziju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti praćenje nivoa magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tokom liječenja.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se uzimaju u visokim dozama i dugotrajno (>1 godina), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kičme, posebno kod starijih osoba ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu se pripisati uticaju nekih drugih faktora rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze trebaju primati njegu u skladu sa važećim kliničkim smjernicama i imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Subakutni kutani eritemski lupus (SKEL)

Inhibitori protonske pumpe su udruženi sa vrlo rijetkim slučajevima SKEL. Ako se lezije jave, naročito na dijelovima kože izloženim suncu i ako su praćene sa artralgijom, potrebno je da se pacijent što prije javi ljekaru, koji će da razmotri prekid liječenja sa Acipanom. Nakon prethodnog liječenja sa inhibitorima protonske pumpe može da se poveća rizik od SKEL sa bilo kojim drugim inhibitorom protonske pumpe.

Uticaj na laboratorijske testove

Povećana vrijednost Hromogranina A (CgA) može da utiče na analize neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjeglo ovo međudjelovanje, liječenje sa Acipanom bi se trebalo prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (pogledati dio 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina ne vrata na referentne vrijednost nakon početog mjerenja, mjerenja je potrebno ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja sa inhibitorima protonske pumpe.

Važne informacije o pomoćnim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadrži boju aluminijum lake Ponceau 4R (E124), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Učinak pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova sa ovisnom pH apsorpcijom

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može da ometa apsorpciju drugih medicinskih proizvoda gdje je želučani pH važna karakteristika oralne raspoloživosti npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i dugih lijekova kao što je erlotinib.

Lijekovi za liječenje HIV-a (inhibitori HIV proteaza)

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaza čija apsorpcija je zavisna o kiselosti pH unutar želuca, kao što je atazanavir, jer može dovesti do značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (pogledati dio 4.4).

Ako se kombinacija inhibitora HIV proteaze sa inhibitorima protonske pumpe procijeni za neophodnu, potreban je pažljiv klinički nadzor (npr. pojava virusa). Doza pantoprazola od 20 mg se ne bi trebala prekoračiti. Može biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primjena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR-a. Međutim, postoje izvještaji o povišenom INR-u i protrombinskom vremenu kod pacijenata koji su istovremeno dobijali inhibitore protonske pumpe sa varfarinom ili fenprokumonom. Produžen INR i protrombinsko vrijeme mogu dovesti do abnormalnog krvarenja, čak i smrtnog ishoda. Pacijente koji se liječe sa kombinacijom ovih lijekova potrebno je pratiti zbog povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Istovremena primjena inhibitora protonske pumpe sa visokim dozama metotreksa (npr. 300 mg) može povećati serumske razine metotreksata kod nekih pacijenata. Zbog toga, u stanjima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, npr. kod malignih bolesti i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja sa pantoprazolom.

Druga ispitivanja interakcija

Pantoprazol se opsežno metabolizira u jetri pomoću enzimskog sistema citokrom P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

Nisu opažene klinički značajne interakcije u istraživanjima interakcija sa lijekovima koji se također metaboliziraju ovim putevima kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etilenestradiol.

Interakcije pantoprazola sa ostalim medicinskim lijekovima ili jedinjenjima, koji se metabolišu upotrebom istog enzimskog sistema, ne mogu se isključiti.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. kofein, teofilin), CYP2C9 (npr. piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (npr. metoprolol), CYP2E1 (npr. etanol), te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nisu zabilježene interakcije pri istovremenoj primjeni sa antacidima.

Ispitivanja interakcija su također provedena kod istovremene primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije

Lijekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19 kao što je fluvoksamin mogu da povećaju sistemsku izloženost pantoprazolu. Može se razmotriti smanjenje doze za pacijente na dugotrajnom liječenju sa visokim dozama pantoprazola ili kod onih sa oštećenjem jetre.

Induktori enzima koji djeluju na CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantarion, mogu da smanje koncentracije inhibitora protonske pumpe u plazmi, jer se metabolišu putem istih enzimskih sistema.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerna količina podataka kod trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) ukazuju da nema nastanka malformacija ili fetoneonatalne toksičnosti pantoprazola.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3)

Kao mjera opreza, poželjno je da se izbjegava upotreba pantoprazola za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku.

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko, ali je prijavljeno izlučivanje u majčinom mlijeku. Ne može se isključiti rizik za novorođenče ili dojenče. Zbog toga, odluku o prekidu dojenja ili prekidu liječenja sa pantoprazolom treba uzeti u obzir, razmatrajući korist od dojenja za dijete ili korist od liječenja za majku.

Plodnost

U studijama na životinjama ne postoje dokazi o oštećenju plodnosti nakon primjene pantoprazola (pogledati dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Acippan nema ili ima sasvim zanemarljiv uticaj na sposobnost vožnje i rukovanja sa mašinama. Mogu se javiti neželjena dejstva poput omaglice i poremećaja vida (pogledati dio 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti neželjena dejstva. Najčešće prijavljena neželjena dejstva su dijareja i glavobolja koje se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

U donjoj tabeli navedena su neželjena dejstva prijavljivana kod pantoprazola, koja su rangirana prema sljedećoj klasifikaciji učestalosti:

vrlo česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česta ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); vrlo rijetka ($< 1/10,000$), nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Svim neželjenim dejstvima prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takva neželjena dejstva navedena pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su poredane u padajućem nizu prema stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1: neželjena dejstva s pantoprazolom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

	Česta	Manje česta	Rijetka	Vrlo rijetka	Nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija Leukopenija Pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povećanje lipida (triglicerida, holesterola); promjene težine		Hiponatremija; hipomagnezemija (pogledati dio 4.4) hipokalcemija ⁽¹⁾ hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji sna	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije, konfuzija, posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja Omaglica	Poremećaji okusa		Parestezije
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamućen vid		

Poremećaji probavnog sistema	Glandularni polipi (benigni)	Dijareja, mučnina / povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žučnih puteva		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	Povišenje bilirubina		Hepatocelularno oštećenje jetre; žutica; hepatocelularno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip / egzantem; erupcije; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom i Eritema multiforme; Fotosenzitivnost Subakutni kutani eritemski lupus (pogledati dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća i kičme (pogledati dio 4.4)	Artralgija, Mialgija		Mišićni spazam ⁽²⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijski nefritis (sa mogućom progresijom do bubrežne insuficijencije)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene		Astenija, umor i opšte loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

¹ Hipokalcijemija udružena sa hipomagnezijemijom

² Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja kod ljudi nisu poznati.

Sistemska izloženost do 240 mg pri intravenskoj primjeni tokom 2 minute pokazalo je dobru podnošljivost.

Kako se pantoprazol opsežno veže na proteine, ne dijalizira se lako.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, nema specifičnih preporuka za liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori protonske pumpe

ATC: A02BC02

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica inhibira izlučivanje želučane kiseline.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik, ciklički sulfenamid, u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama, gdje inhibira enzim H⁺, K⁺-ATP-azu, tj. završnu fazu stvaranja hloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i utiče na bazalnu kao i na stimuliranu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata nestanak simptoma postiže se unutar 2 sedmice. Kao i sa drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H₂-receptora, liječenje pantoprazolom uzrokuje smanjenje kiselosti u želucu, pa stoga i povećanje nivoa gastrina, proporcionalno smanjenju kiselosti. Povećanje lučenja gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalno od nivoa staničnih receptora, može inhibirati lučenje želučane kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Učinak je jednak bez obzira daje li se lijek oralno ili intraveniski.

Farmakodinamička djelovanja

Vrijednosti gastrina natašte rastu za vrijeme liječenja pantoprazolom. Pri kratkotrajnoj primjeni one u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normalnih vrijednosti. Tokom dugotrajnog liječenja nivoi gastrina se udvostručavaju u većini slučajeva. Ipak, do izrazitog porasta dolazi samo u izoliranim slučajevima. Kao posljedica, kod manjeg broja dugotrajno liječenih bolesnika opaženo je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim istraživanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipične

hiperplazije) ili karcinoida želuca, kakvi su otkriveni u eksperimentima na životinjama (pogledati dio 5.3), nije opaženo kod ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (dužeg od godine dana) na endokrine parametre štitnjače, prema rezultatima ispitivanja na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti.

Za vrijeme liječenja sa antisekretornim lijekovima, gastrin u serumu se povećava kao odgovor na smanjenje sekrecije želučane kiseline. Takođe, CgA se povećava zbog smanjene želučane kiselosti. Povećana CgA koncentracija može da djeluje na pretrage za neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni dokazi pokazuju da bi se inhibitori protonske pumpe trebali obustaviti u primjeni između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja koncentracije CgA. Ovo se radi da se omogući koncentraciji CgA koja bi mogla biti lažno povišena nakon liječenja sa IPP da se vrati u referentne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorpira, a maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već nakon samo jedne oralne doze od 40 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od oko 2 - 3 µg/ml, prosječno se postiže za oko 2,5 h nakon primjene, a te vrijednosti se ne mijenjaju ni nakon višekratne primjene.

Farmakokinetika pantoprazola se ne razlikuje nakon pojedinačne ili ponavljane primjene. U doznom opsegu od 10 mg do 80 mg, kinetika pantoprazola je linearna nakon i oralne i intravenske primjene. Apsolutna bioraspoloživost iz tableta iznosi oko 77%. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na površinu ispod krivulje (AUC) i maksimalnu koncentraciju (C_{max}) u serumu, pa stoga ni na bioraspoloživost. Pri istovremenom uzimanju hrane povećava se samo varijabilnost vremena odgode.

Distribucija

Pantoprazol se vezuje za proteine u serumu za oko 98 %. Volumen distribucije iznosi oko 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Ostali metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulje od onog pantoprazola.

Posebne populacije

Slabi metabolizeri

Oko 3% Evropljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo sporim metabolizatorima. Kod tih pojedinaca se metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon davanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) je bila otprilike 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog utjecaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje bubrega

Ako se pantoprazol daje pacijentima sa ograničenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi), nije potrebno smanjivanje doze. Kao i u zdravih osoba, poluživot pantoprazola je kratak. Samo se vrlo male količine pantoprazola mogu dijalizirati. Iako je poluživot glavnog metabolita umjereno produžen (2 - 3 h), izlučivanje je još uvijek brzo, pa ne dolazi do kumulacije.

Oštećenje jetre

Iako se kod pacijenata s cirozom jetre (skupine A i B prema Childu) poluživot produžava na 7 - 9 sati, a vrijednosti AUC povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za 1.5 puta u poređenju sa zdravim osobama.

Starija populacija

Blago povećanje AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca, u poređenju sa mladim osobama, također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Nakon oralnog uzimanja jedne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola kod djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i Cmax su bili u granicama vrijednosti kao i kod odraslih.

Nakon intravenske primjene jedne doze od 0.8 ili 1.6 mg/kg pantoprazola kod djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima pronađene su neuroendokrine neoplazme. Osim toga, otkriveni su papilomi pločastih stanica u antralnom dijelu želuca štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli uzrokuju nastanak karcinoida želuca temeljito je istraživan, te je zaključeno da je riječ o sekundarnoj reakciji na jako povišene nivoe gastrina u serumu koje se kod štakora pojavljuju pri hroničnoj primjeni velikih doza. Tokom dvogodišnjeg ispitivanja na glodarima primijećen je povećani broj tumora na jetri štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica vrlo intenzivnog metaboliziranja pantoprazola u jetri.

Opaženo je blago povećanje neoplastičkih promjena štitnjače u skupini štakora koji su primali najveće doze (200 mg/kg). Pojava takvih neoplazmi posljedica je promjena razgradnje tiroksina u jetri štakora, induciranih pantoprazolom. Budući da su terapijske doze za ljude niske, ne očekuju se štetni učinci na štitnjaču.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju kod štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti kod potomaka (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima (C_{max}) približno 2x većima od kliničke izloženosti kod ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim grupama, a tjelesna je težina tokom razdoblja oporavka bez primjene lijeka pokazivala trend prema reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena je samo kod mladunčadi štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u periodu do 21. dana), za koje je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri- postnatalnom ispitivanju kod štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri dozi od 3 mg/kg, u poređenju sa niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju. Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak.

Prolaz kroz placentu istraživan je na ženkama štakora i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Stoga, neposredno prije rođenja raste koncentracija pantoprazola u fetusu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

Kalcij stearat
Mikrokristalna celuloza
Krospovidon
Hiproloza (tip EXF)
Natrij karbonat, bezvodni
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica:

Hipromeloza
Željezo oksid, žuti (E172)
Makrogol 400
Metakrilna kiselina - etilakrilat kopolimer (1:1)
Polisorbat 80
Ponceau 4R aluminijum lake (E124)
Kinolin žuti aluminijum lake (E104)
Natrij laurilsulfat
Titan dioksid (E171)
Trietil citrat

6.2 Inkompatibilnost

Nema inkompatibilnosti.

6.3 Rok trajanja lijeka

3 godine

Ne preporučuje se upotreba bilo kojeg lijeka nakon isteka roka trajanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

OPA/Al/PVC/Al blister pakovanje: 14 i 28 gastrozistentnih tableta.

- 28 gastrozistentnih tableta (2 blistera sa po 14 tableta), u kutiji
- 14 gastrozistentnih tableta (1 blister sa 14 tableta), u kutiji

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka

Nema posebnih uputstava.

Neupotrebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana,
Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (puštanje lijeka u promet)

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57,
Ljubljana, Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Trimlini 2 D,
9220 Lendava, Slovenija

Lek S.A.
Domaniewska 50 C,
02-672 Warsaw, Poljska

Lek S.A.
Podlipie 16,
95-010 Strykow, Poljska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1,
71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Acipan 40 mg, 14 gastorozistentnih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-4719/22 od 26.01.2024.

Acipan 40 mg, 28 gastorozistentnih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-4720/22 od 26.01.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

26.01.2024.