

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PANOCER

40 mg gastorozistentna tableta

pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka gastorozistentna tableta sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku natrij seskvihidrata).
Za popis svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastorozistentne tablete.

PANOCER od 40 mg su ružičaste, ovalne, bikonveksne gastorozistentne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PANOCER je indiciran za primjenu kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina za:

- Refluksni ezofagitis

PANOCER je indiciran za primjenu kod odraslih za:

- Eradikaciju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u kombinaciji sa odgovarajućom antibiotskom terapijom kod pacijenata sa ulkusima izazvanima *H. Pylori*.
- Želučani i duodenalni ulkus.
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i više:

Refluksni ezofagitis

Preporučena doza je jedna tableta PANOCER 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima, doza se može udvostručiti (povećati na 2 tablete PANOCER 40 mg dnevno), posebno kada nije bilo odgovora na drugi tretman. Za liječenje refluksnog ezofagitisa obično je potrebna terapija u trajanju od 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje se najčešće postiže u naredne četiri sedmice.

Odrasli

Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji s dva odgovarajuća antibiotika

Kod pacijenata sa želučanim i duodenalnim ulkusom kod kojih je dokazana prisutnost *H. pylori* potrebno je kombinacijom lijekova postići eradikaciju bakterije. U obzir se moraju uzeti važeće lokalne smjernice (npr. nacionalne preporuke) u pogledu bakterijske rezistencije i odgovarajuće upotrebe i propisivanja antibakterijskih lijekova. Ovisno o rezistentnosti, za eradikaciju *H. Pylori* mogu se preporučiti sljedeće kombinacije:

- a) dva puta dnevno jedna tableta PANOCER 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 500 mg klaritromicina
- b) dva puta dnevno jedna tableta PANOCER 40 mg
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)
+ dva puta dnevno 250-500 mg klaritromicina
- c) dva puta dnevno jedna tableta PANOCER 40 mg

- + dva puta dnevno 1000 mg amoksicilin
- + dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)

U trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije, drugu tabletu PANOCER 40 mg treba uzimati 1 sat prije večernjeg obroka. Trojna terapija provodi se tokom 7 dana i može se produžiti za sljedećih 7 dana do ukupnog trajanja do dvije sedmice. Ako je za cijeljenje ulkusa potrebna dalja terapija pantoprazolom, mora se razmotriti uzimanje preporučene doze za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa. Ako trojna terapija nije opcija, odnosno ako je kod pacijenta test na *H. pylori* negativan, primjenjuju se sljedeće smjernice za doziranje PANOCER 40 mg monoterapije:

Liječenje želučanog ulkusa

Jedna tableta PANOCER-a dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 tablete PANOCER 40 mg dnevno), posebno kada nije bilo odgovora na drugi tretman. Terapija želučanog ulkusa se primjenjuje 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje će se obično postići u naredne 4 sedmice.

Liječenje duodenalnog ulkusa

Jedna tableta PANOCER-a dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 tablete PANOCER 40 mg dnevno), posebno kada nije bilo odgovora na drugi tretman. Terapija duodenalnog ulkusa se primjenjuje 2 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje će se u gotovo svim slučajevima postići u naredne 2 sedmice.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellison sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja, pacijenti bi trebali započeti liječenje s dnevnom dozom od 80 mg (2 tablete PANOCER 40 mg). Nakong toga, doza se po potrebi može povećati ili smanjiti pomoću mjerenja sekrecije želučane kiseline kao vodiča. Kod doza većih od 80 mg dnevno, dozu treba podijeliti i davati dva puta dnevno. Moguće je privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola dnevno, ali se ne smije primjenjivati duže nego što je potrebno za adekvatnu kontrolu kiseline. Trajanje liječenja kod Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja nije ograničeno i treba prilagoditi kliničkim potrebama.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (Vidi dio 5.2.).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Dnevna doza od 20 mg pantoprazola (1 tableta od 20 mg pantoprazola) ne smije se prekoračiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Pantoprazol se ne smije koristiti u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. Pylori* kod pacijenata sa umjerenom do teškom disfunkcijom jetre, jer trenutno nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti pantoprazola u kombinovanom liječenju ovih pacijenata (vidi dio 4.4.)

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega. PANOCER se ne smije koristiti za eradikaciju *H. Pylori* kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, jer trenutno nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti PANOCER-a u kombinovanoj terapiji za ove pacijente (Vidi dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

PANOCER se ne preporučuje za upotrebu kod djece mlađe od 12 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobnoj skupini (Vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Oralna primjena.

Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati, već ih treba progutati cijele, 1 sat prije obroka s malo vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenje i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre, potrebno je redovno pratiti nivo jetrenih enzima, posebno tokom dugotrajne terapije. U slučaju porasta nivoa jetrenih enzima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Trojna terapija

U slučaju trojne terapije, treba proučiti sažetke karakteristika lijekova koji se koriste u kombinaciji

Prisutnost alarmantnih simptoma

Simptomatski odgovor na pantoprazol može sakriti simptome želučanog maligniteta i može odgoditi dijagnozu. U prisustvu bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak kilograma, učestalo povraćanje, disfagija, hematemaza, anemija ili melena) i kada se sumnja ili je prisutan želučani ulkus, treba se isključiti moguća malignost. Ako simptomi potraju uprkos primjerenom liječenju, pacijenta treba uputiti na dalje pretrage.

Istovremena primjena s inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija apsorpcija je ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (Vidi dio 4.5.).

Uticaj na apsorpciju vitamina B12

Kod pacijenata sa Zollinger-Ellison sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtijevaju dugotrajno liječenje, pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim zalihama ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se primjete odgovarajući klinički simptomi.

Dugotrajno liječenje

Pacijente koji su na dugotrajnoj terapiji treba redovno nadzirati, posebno kada se prekorači period liječenja duži od godinu dana.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Liječenje PANOCER-om može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Hipomagnezijemija

Zabilježena je teška hipomagnezijemija kod pacijenata koji su inhibitorima protonske pumpe, kao što je pantoprazol, bili liječeni kroz najmanje tri mjeseca a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Kod većine pogođenih pacijenata, hipomagnezijemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za pacijente kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe s digoksinom ili medicinskim proizvodima koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti praćenje nivoa magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tokom liječenja.

Prelomi kostiju

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu neznatno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kičme, uglavnom kod starijih osoba ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijske studije sugerišu da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog uticaja drugih faktora rizika. Pacijenti koji imaju rizik od nastanka osteoporoze, trebali bi da dobiju njegu u skladu s važećim kliničkim smjernicama, te osigurati dovoljan unos vitamina D i kalcija.

Subakutni, kutani lupus eritematosus (SCLE)

Primjena inhibitora protonske pumpe je povezana s vrlo rijetkim slučajevima SCLE. Ako se pojave lezije, posebno na područjima kože izloženim suncu i ako ih prati artralgija, pacijent treba odmah da potraži ljekarsku pomoć, a zdravstveni radnik treba da razmotri prekid primjene PANOCER-a. Ako se

nakon liječenja inhibitorima protonске pumpe javi SCLE, veći je rizik od pojave SCLE-a i tokom liječenja drugim inhibitorom protonске pumpe.

Ometanje laboratorijskih ispitivanja

Povećan nivo hromogranina A (CgA) može ometati istraživanja neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjegla interferencija, liječenje PANOCER-om treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1). Ako se nivo CgA i gastrina nakon početnog mjerenja nisu vratile u referentni raspon, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prestanka liječenja inhibitorima protonске pumpe.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi sa apsorpcijskom farmakokinetikom ovisnom o pH

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju drugih lijekova čija je bioraspoloživost zavisna od želučanog pH, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija apsorpcija je ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir zbog značajnog smanjenja njihove biorasploživosti (Vidi dio 4.4.). Ako se procijeni da je kombinacija inhibitora HIV proteaze sa inhibitorom protonске pumpe nezaobilazna, onda se preporučuje pomno kliničko praćenje (npr. opterećenje virusom). Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno. Možda će trebati prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primjena pantoprazola s varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR. Međutim, postoje prijavljeni slučajevi povećanog INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su istovremeno primali pantoprazol s varfarinom ili fenprokumonom. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može uzrokovati nenormalno krvarenje pa čak i smrt. Zbog toga je neophodno praćenje povećanja INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju pantoprazol s varfarinom ili fenprokumonom.

Metotreksat

Zabilježeno je da istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonске pumpe može kod nekih pacijenata povećati nivo metotreksata. Zbog toga je u uslovima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

Ostala ispitivanja interakcija

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri putem enzimskog sistema citohroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija CYP2C19, a drugi metabolički putevi uključuju oksidaciju CYP3A4.

Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju tim putevima kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etilenestradiol, nisu zabilježila klinički značajne interakcije.

Ne može se isključiti interakcija pantoprazola s drugim lijekovima ili komponentama koji se metaboliziraju istim enzimskim sistemom. Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (poput kofeina, teofilina), CYP2C9 (poput piroksikama, diklofenaka, naproksena), CYP2D6 (poput metoprolola), CYP2E1 (poput etanola) ili ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nisu zabilježene interakcije tokom istovremene primjene antacida. Također, provedena su ispitivanja interakcija istovremene primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19, kao što je fluvoksamin, mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazolu. Potrebno je uzeti u obzir smanjenje doze kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji velikim dozama pantoprazola ili pacijenata sa oštećenjem jetre.

Induktori enzima CYP2C19 i CYP3A4 poput rifampicina i kantariona (*Hypericum perforatum*) mogu smanjiti koncentracije inhibitora protonske pumpe u plazmi koje se metaboliziraju putem ovih enzimskih sistema.

4.6 Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Malo je dostupnih podataka o trudnicama (između 300 - 1000 ishoda trudnoće), koji ukazuju da PANOCER nema malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati upotrebu PANOCER-a tokom trudnoće.

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se pantoprazol izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko, ali zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko. Rizik na novorođenče/dojenče ne može biti isključen. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prestanku/uzdržavanju terapije PANOCER-om mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije PANOCER-om za majku.

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale poremećaj u plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti dio 5.3.)

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se javiti neželjene reakcije na lijekove, poput vrtoglavice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima, pacijenti ne bi trebali upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

4.8 Neželjena djelovanja

Očekuje se da će otprilike 5% pacijenata razviti neželjene reakcije na lijekove. Najčešće prijavljena neželjena djelovanja su dijareja i glavobolja, koje se javljaju kod otprilike 1% pacijenata.

U tabeli u nastavku, navedena su neželjena djelovanja prijavljena na pantoprazol, razvrstane po sljedećoj klasifikaciji učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Za sva neželjena djelovanja zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost neželjenih djelovanja, te su takve neželjene reakcije navedene pod "nepoznatom" učestalošću. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena djelovanja su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjena djelovanja pantoprazola u kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Često	Neuobičajeno	Rijetko	Vrlo rijetko	Nije poznato
Klasifikacija prema organskim sistemima					
Poremećaji krvi i limfnog sistema			agranulocitoza	trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		

Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemija i povećanje nivoa lipida (trigliceridi, holesterol); promjene u tjelesnoj težini		Hipoanatemija; hipomagnezija (vidjeti dio 4.4); hipokalcemija ¹ ; hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentisanost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; vrtoglavica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji vida			Smetnje vida/ Zamućen vid		
Gastro - intestinalni poremećaji	Polipi fundusne žlijezde (benigni)	Dijareja, mučnina/ povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			
Hepato - bilijarni poremećaji		Povišene vrijednosti enzima jetre (transaminaza γ- GT)	Povišene vrijednosti bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip/ egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnson sindrom, Lyell sindrom; Erythema multiforme; fotosenzitivnost; subakutni kutani lupus erithematosus (vidi dio 4.4.)
Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (vidjeti dio 4.4)	Artralgiya; mialgiya		Mišićni spazam ²
Bubrežni i urinarni poremećaji					Intersticijski nefritis (sa mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)

Poremećaji reproduktivnog sistema			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i malaksalost	Povišena tjelesna temperatura; periferni edem		

¹ Hipokalcemija povezana s hipomagnezomijom

² Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

Prijavljivanje sumnje na neželjeno djelovanje

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenog djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjeno djelovanje 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 čovjeka nisu poznati.

Sistemska izloženost dozi do 240 mg primjenjenoj intravenski tokom 2 minute, pokazala je dobru podnošljivost. Kako se pantoprazol u velikoj mjeri veže za proteine, on se ne može lako dijalizirati.

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 protonске pumpe.

ATC kod: A02BC02

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira lučenje hlorovodonične kiseline u želucu specifičnom blokadom protonskih pumpi parijetalnih ćelija.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselom okruženju u parijetalnim ćelijama, gdje inhibira H⁺/K⁺-ATP-azu enzim, odnosno završnu fazu produkcije hlorovodonične kiseline u želucu. Inhibicija ovisi o dozi i utiče na bazalnu i stimuliranou sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata nestanak simptoma postiže se u roku od 2 sedmice. Kao i kod ostalih inhibitora protonске pumpe i inhibitora H₂ receptora, liječenje s pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se nivo gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže za enzime distalno od nivoa ćelijskih receptora, može inhibirati lučenje hlorovodonične kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Učinak je isti bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

Farmakodinamički efekti

Vrijednosti gastrina na tašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. Pri kratkotrajnoj upotrebi, u većini slučajeva vrijednosti ne prelaze gornju granicu normale. Tokom dugotrajnog liječenja, vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Pretjerano povećanje javlja se samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga je uočeno kod malog broja slučajeva koji su bili na dugotrajnoj terapiji, blago do umjereni porast broja specifičnih endokrinih ćelija u želucu (jednostavno do adenomatoidne hiperplazije). Međutim, prema dosad provedenim studijama, kod ljudi nije primjećeno stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričkih karcinoida, kao što je utvrđeno ekperimentima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Prema rezultatima studija provedenih na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti uticaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (dužim od godine dana) na endokrine parametre štitnjače.

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima, serumski gastrin se povećava kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Također, CgA se povećava zbog smanjene želučane kiselosti. Povećana vrijednost CgA može ometati istraživanja neuroendokrinih tumora.

Dostupni objavljeni dokazi sugeriraju da bi trebalo prekinuti primjenu inhibitora protonske pumpe između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja CgA. To omogućava da se vrijednosti CgA vrate u referentni raspon, jer mogu biti lažno povišene nakon tretmana inhibitorima protonske pumpe.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon jedne pojedinačne oralne doze od 40 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 2- 3 µg/ml u prosjeku se postiže za oko 2,5 sata nakon primjene, a ove vrijednosti ostaju konstantne nakon višestruke primjene.

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednostruke ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna nakon oralne i intravenske primjene.

Utvrđeno je da je apsolutna bioraspoloživost tablete oko 77%. Istovremeno uzimanje hrane nije imalo uticaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu, a time i na bioraspoloživost. Varijabilnost vremena kašnjenja (Tlag) biti će povećana sa istovremenim unosom hrane

Distribucija

Vezivanje pantoprazola za serumske proteine je oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija CYP2C19 s naknadnom konjugacijom sulfata. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju CYP3A4.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je kod nekoliko ispitanika odgođena eliminacija. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim ćelijama, poluvrijeme eliminacije ne korelira sa mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicija lučenja kiseline).

Bubrežna eliminacija predstavlja glavni put izlučivanja (oko 80%) za metabolite pantoprazola, a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno duže od onog kod pantoprazola.

Posebne populacije pacijenata

Spori ili slabi metabolizatori

Oko 3% evropske populacije ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, i nazivaju se sporim ili slabim metaboličkim fenotip metabolizatorima. Kod ovih osoba metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira CYP3A4. Nakon davanja pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, prosječna površina ispod krive koncentracije u plazmi i vremena, bila je približno 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego kod ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (normalan brzi metabolički fenotip). Srednje

vrijednosti maksimalnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ovi nalazi nemaju implikacija na doziranje pantoprazola.

Oštećenje bubrega

Ne preporučuje se smanjenje doze kada se pantoprazol daje pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo poluvrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza, i ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje jetre

Iako su se kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema Child-u) vrijednosti poluvremena povećale na između 7 i 9 sati, a vrijednosti AUC povećavale se za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećavala se samo za faktor 1,5 u odnosu na zdrave ispitanike.

Starije osobe

Blago porast AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe, nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Nakon uzimanja jedne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola kod djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i Cmax bili su u rasponu odgovarajućih vrijednosti kao i kod odraslih. Nakon intravenske primjene pojedinačne doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola kod djece od 2 do 16 godina, nije postojala značajna povezanost između klirensa pantoprazola i dobi ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobijenim kod odraslih.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pri ponovljenim dozama i genotoksičnosti.

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti kod štakora pronađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora pronađeni su papilomi skvamoznih ćelija. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričkih karcinoida pažljivo je proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje nivoa serumskog gastrina, koja se javlja kod štakora pri hroničnoj primjeni velikih doza. Tokom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima zabilježen je povećani broj tumora jetre kod štakora i ženkih miševa, a protumačeno je kao posljedica visoke brzine metabolizma pantoprazola u jetri.

U grupi štakora koji su primali najveće doze (200 mg/kg) primjećen je neznatni porast neoplastičnih promjena na štitnjači. Pojava ovih neoplazmi povezana je s promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora izazvanih s pantoprazolom. Obzirom da je terapijska doza kod ljudi mala, ne očekuje se štetni učinak na štitnjaču. U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, pri dozama većima od 5mg/kg, opaženi su znaci blage fetotoksičnosti.

Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak. Prodiranje kroz placentu je istraživano na štakorima i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga neposredno prije rođenja kod fetusa raste koncentracija pantoprazola.

U peri-postnatalnoj studiji reprodukcije štakora koja je dizajnirana za procjenu razvoja kostiju, primjećeni su znakovi toksičnosti potomaka (smrtnost, niža srednja tjelesna težina, niži srednji prirast tjelesne težine i smanjeni rast kostiju) pri izloženosti (Cmax) približno dvostrukoj od kliničke izloženosti kod ljudi. Na kraju faze oporavka, koštani parametri bili su slični među grupama, a tjelesne težine također su imale tendenciju reverzibilnosti nakon perioda oporavka bez lijekova.

Povećana smrtnost zabilježena je samo kod mladunaca štakora (starosti do 21 dana) za koje se procjenjuje da odgovaraju dojenčadi u dobi do 2 godine. Relevantnost ovog nalaza za dječju populaciju nije jasna. Prethodno peripostnatalno ispitivanje na štakorima u nešto manjim dozama nije pronašlo štetne učinke pri 3 mg / kg u poređenju s niskom dozom od 5 mg / kg u ovom istraživanju.

Ispitivanja nisu otkrila nikakve dokaze o oslabljenoj plodnosti ili teratogenim učincima. Istražen je prodor posteljice kod štakora i utvrđeno je da se povećava s uznapredovalom trudnoćom. Kao rezultat toga, koncentracija pantoprazola u fetusu povećava se neposredno prije rođenja.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

Natrij kaprbonat anhidrat,
Manitol 25C
Kristalni šećer
Talk
Kalcijum stearat
Koloidni silicij dioksid

Film ovojnica:

Hidroksi propil metil celuloza, Talk, polietilenglikol

Gastrorezistentna ovojnica 1:

Metakrilatna kiselina KPD L30 D-55, Talk, Trietil citrat

Gastrorezistentna ovojnica 2:

Metakrilatna kiselina KPD L30 D-55, talk, titanium dioksid, trietil citrat

Opadry II Pink 00B240001 sadrži: hidroksi propil metil celulozu 603, talk, titanij dioksid, makrogol/polietilen glikol 400, žuti željezo oksid, crni željezo oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uslove skladištenja.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Pakovanje od 14 gastrorezistentnih tableta u jednom PA/Al/PVC aluminijskom blisteru.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Sve neiskorištene lijekove ili otpadni materijal bi trebalo odlagati u skladu s važećim procedurama.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.
Veysel Karani Mah. Colakoglu Sok. No:10,
34885 Sancaktepe-Istanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.
Kuddusi Cad. 23. Sok. No:1 Selcuklu/Konya, Turska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
TUZLA-FARM d.o.o.
Rudarska 71, 75000 Tuzla,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-3398/21 od 31.08.2022.