SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Acipan 20 mg
gastrorezistentna tableta
Pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol natrij seskvihidrata).

Pomoćna supstanca
Svaka gastrorezistentna tableta sadrži 1µg boje aluminijum lake Poanceau 4R (E124) po gastrorezistentnoj tableti.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.
Žuta, ovalna obložena tableta

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pantoprazol je namijenjen za upotrebu kod odraslih i adolescenatau dobi od 12 godina i više

- za liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
- za dugotrajno liječenje i prevenciju relapsa kod refluksnog ezofagitisa

- Pantoprazol je namijenjen za upotrebu kod odraslih prevencija gastroduodenalnog ulkusa kojeg može izazvati primjena neselektivnih Nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL), kod pacijenata koji su u riziku i koji imaju potrebu za stalnim liječenjem sa NSAIL (pogledati dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučena doza

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i više

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest
Preporučena doza je 1 tableta Acipana 20 mg na dan. Poboljšanje simptoma se uobičajeno postiže za 2 – 4 sedmice. Ako ovo nije dovoljno, izlječenje će se normalno postići u naredne 4 sedmice.
Kada se simptomi povuku, njihova ponovna pojava se može kontrolirati primjenom 20 mg pantoprazola dnevno, po potrebi («on-demand»). Ako se povremenom primjenom, po potrebi, ne može postići zadovoljavajuća kontrola simptoma, treba razmotriti povratak na kontinuiranu primjenu lijeka.

Dugotrajno liječenje i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa
Za dugotrajno liječenje refluksnog ezofagitisa preporučena doza održavanja iznosi 1 tableta Acipana 20 mg dnevno, a u slučaju pojave relapsa, dozu treba povećati na 40 mg pantoprazola dnevno. Za

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

takve slučajeve postoji i Acipan 40 mg. Nakon smirivanja recidiva bolesti, doza se ponovno može smanjiti na 20 mg pantoprazola.

Odrasli

Prevencija gastroduodenalnog ulkusa kojeg može izazvati primjena neselektivnih Nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL), kod pacijenata koji su u riziku i koji imaju potrebu za stalnim liječenjem sa NSAIL

Preporučena oralna doza iznosi 1 tableta Acipana 20 mg dnevno.

Posebne skupine pacijenata

Oštećenje jetrene funkcije
Dnevna doza od 20 mg pantoprazola ne smije se prekoračiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetrene funkcije (pogledati poglavlje 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom (pogledati dio 5.2).

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (pogledati dio 5.2).

Djeca mlađa od 12 godina
Zbog ograničenih podataka o sigurnosti i efikasnosti u ovoj dobnoj skupini, ne preporučuje se primjena pantoprazola 20 mg kod djece mlađe od 12 godina (pogledati dio 5.2).

Način primjene
Oralna primjena.
Acipan 20 mg gastrorezistentne tablete ne trebaju se žvakati ili lomiti; treba ih progutati cijele sa tečnosti 1 sat prije obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih supstanci Acipana 20 mg tableta navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja 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).

Istovremena primjena sa NSAIL
Primjenu tableta Acipan 20 mg za prevenciju gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih neselektivnim antiinflamatornim lijekovima (NSAID) treba ograničiti samo na pacijente kojima je potrebno kontinuirano liječenje ovim lijekovima, a imaju povećani rizik za razvoj gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik treba procijeniti na temelju individualnih riziko-faktora, poput starije životne dobi (> 65 godina), anamneze želučanog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog sistema.

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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 perzistiraju, 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
Pantoprazol, 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 zalihama ili rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12, ukoliko 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.*

Hipomagnezemija
Teška hipomagnezemija 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 hipomagnezijemije poput umora, tetanija, delirija, konvulzija, omaglice i ventrikularne aritmije, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.
Za bolesnike kod kojih se očekuje da će se dugotrajno liječiti inibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istovremeno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu prouzrokovati hipomagnezemiju (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.

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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 vrate 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 raspoloživostinpr. 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 možedovesti 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 metotreksata (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-

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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 pantoparzola.
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

Acipan 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 tableli navedena su neželjena dejstva prijavljivana kod pantoprazola, koja su rangirana prema sljedećoj klasifikaciji učestalosti:
vrlo česta (≥1/10); česta (≥1/100 do <1/10); manje česta (≥1/1,000 do <1/100); rijetka (≥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.

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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, kolesterola); 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		Parestezija
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamućen vid		

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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 hipomagnezijemojom
[2] Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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 korist/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 Mlađenovica 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 intravenski.

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

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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

Uticaj 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 apsorbira, a maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već nakon samo jedne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od oko 1 – 1,5 µg/ml, prosječno se postiže za oko 2 – 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 (Cmax) 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

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) je bila otprilike 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego kod 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 kod 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 3 – 6 sati, a vrijednosti AUC povećavaju za faktor od 3 – 5, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za 1.3 puta u poređenju sa zdravim osobama.

Starija populacija
Blago povećanje AUC i C_{max} kod starijih dobrovoljaca, u poređenju sa mlađim 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 koji su dobijeni kod 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 (Cmax) 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

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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
OPA/Al/PVC/Al blister pakovanje: 14 i 28 gastrorezistentnih tableta.
- 28 gastrorezistentnih tableta (2 blistera sa po 14 tableta), u kutiji
- 14 gastrorezistentnih 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.

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.

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 20 mg, 14 gastrorezistentnih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-4717/22 od 26.01.2024.
Acipan 20 mg, 28 gastrorezistentnih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-4718/22 od 26.01.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
26.01.2024.

Odobreno
ALMBIH
26.1.2024.