SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA
PULCET
40 mg
gastrorezistentna tableta
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca	
Pantoprazol natrij seskvihidrat*	45,10 mg

*Ekvivalentno 40 mg pantoprazola

Za potpunu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK
Gastrorezistentna tableta.

Svijetlo žuta – žuto obojena, ovalna, gastrorezistentna tableta.

4. KLINIČKI PODACI
4.1. Terapijske indikacije
Odrasli i adolescenti u dobi 12 godina i stariji:
- refluksni ezofagitis

Odrasli:
- u kombinaciji sa odgovarajućim antibioticimaeradikacija Helicobacter Pylori kod pacijenata sa uklusima izazvanima sa H.pylori
- duodenalni ulkus
- želučani ulkus
- Zollinger-Ellison sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

4.2. Doziranje i način primjene

Preporučene doze
Odrasli i adolescenti u dobi 12 godina i stariji:

Liječenje refluksnog ezofagitisa
Preporučena doza je jedna tableta lijeka Pulcet 40 mg dnevno. U pojedinim slučajevima, naročito ako druge terapije nisu bile uspješne, doza se može udvostručiti (do 2 tablete lijeka Pulcet 40 mg na dan). Za liječenje refluksnog ezofagitisa obično je potrebna terapija u trajanju od 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje se obično postiže tokom sljedeće 4 sedmice terapije.

Odrasli:

Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji sa dva prikladna antibiotika
Kod pacijenata sa želučanim i duodenalnim ulkusom kod kojih je dokazana prisutnost Helicobacter pylori potrebno je kombinacijom lijekova postići eradikaciju bakterije. U obzir se mogu 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 PULCET 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 500 mg klaritromicina

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

b) dva puta dnevno jedna tableta PULCET 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 PULCET 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)

U trojnoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije, druga tableta Pulcet 40 mg se mora uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Trojna terapija obično se provodi tokom 7 dana i može se produžiti tokom sljedećih 7 dana, do najviše 2 sedmice. Ako je za cijeljenje ulkusa potrebna daljnja terapija pantoprazolom, mora se razmotriti uzimanje doze preporučene za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa.

Ako trojna terapija nije opcija, odnosno ako su kod pacijenata testovi za H.pylori negativni, primjenjuju se sljedeće smjernice za doziranje Pulcet 40 mg monoterapije:

Liječenje želučanog ulkusa

Jedna tableta lijeka Pulcet 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (2 tablete lijeka Pulcet 40 mg dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija želučanog ulkusa se u pravilu primjenjuje tokom 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje se obično postiže kroz sljedeće 4 sedmice.

Liječenje duodenalnog ulkusa

Jedna tableta Pulcet 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (2 tablete lijeka Pulcet 40 mg dnevno), naročito ako druge terapije nisu bile uspješne. Terapija duodenalnog ulkusa se u pravilu primjenjuje tokom 2 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje se postiže kroz sljedeće 2 sedmice gotovo kod svih pacijenata.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellison sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja mora se započeti dnevnom dozom od 80 mg (2 tablete lijeka Pulcet 40 mg).
Zatim se doza se može po potrebi povećati ili smanjiti rukovodeći se mjerenjem sekrecije želudačne kiseline. Doze veće 80 mg dnevno moraju se podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali takvu dozu ne treba primjenjivati duže nego što je potrebno za adekvatnu kontrolu kiseline. Trajanje liječenja kod Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja nije ograničeno i mora se prilagoditi kliničkim potrebama.

Posebne skupine:

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre Kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre ne smije se prekoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola. Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Pulcet se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju H. pylori kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagoditi dozu. Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Pulcet se ne smije koristiti u trojnoj terapiji za eradikaciju H. pylori kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, budući da trenutno nema podataka o učinkovitosti i sigurnosti.

Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Djeca mlađa od 12 godina

Zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, pantoprazol nije preporučljivo davati djeci mlađoj od 12 godina. Ne postoje odgovarajući podaci o sigurnosti i djelotvornosti u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 5.2).Pulcet tablete se ne smije lomiti niti žvakati i mora ih se progutati čitave s vodom jedan sat prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili bilo koju od supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre mora se tokom liječenja pantoprazolom redovno pratiti jetrene enzime, naročito kod dugotrajne primjene. U slučaju porasta jetrenih enzima liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Trojna terapija
U slučaju trojne terapije mora se proučiti Sažetke opisa svojstava lijekova koji se koriste u kombinaciji.

Gastrična malignost
U prisustvu bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti moguća malignost, jer liječenje pantoprazolom može ublažiti simptome i odgoditi postavljanje dijagnozu. Ako simptomi potraju uprkos primjerenom liječenju, pacijenta treba uputiti na daljnje pretrage.

Istodobna primjena sa inhibitorima HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze čija apsorpcija zavisi od želučanog pH (kao što je slučaj sa atazanavirom), zbog značajnog smanjenja njihove biodostupnosti. (vidjeti dio 4.5).

Uticaj na apsorpciju vitamina B_{12}
Kod pacijenata sa Zollinger-Ellison sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koji zahtijevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol, kao i drugi blokatori kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B_{12} (cijanokobalamin) usljed hipo- ili ahlorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim zalihama ili povišenim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B_{12} na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B_{12}.

Dugotrajno liječenje
Pacijenti na dugotrajnoj terapiji, naročito dužoj od godine dana, moraju biti pod redovnim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama
Liječenje lijekom Pulcet može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella i Campylobacter ili C.difficile*

Hipomagnezemija
Prijavljena je teška hipomagnezemija 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 hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije i hipokalemije (vidjeti dio 4.8). Kod većine pogođenih pacijenata hipomagnezemija (i hipokalcemija ili hipokalijemija povezana sa hipomagnezemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za pacijente kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za pacijente koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr.

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

diuretici), ljekari moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tokom liječenja.

Rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kralježnice
Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (> 1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kralježnice uglavnom kod starijih pacijenata 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 biti zbog uticaja drugih faktora rizika. Pacijenti koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu sa važećim kliničkim smjernicama, te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Subakutni kutani eritematozni lupus (SCLE)
Primjena inhibitora protonske pumpe povezana je sa vrlo rijetkom pojavom SCLE. Ako se pojave lezije, naročito na dijelovima kože izloženim suncu i ako je to praćeno artralgijom, pacijent bi odmah trebao potražiti medicinsku pomoć i ljekar bi trebao razmotriti prekid terapije pantoprazolom. Ako se SCLE pojavio nakon primjene inhibitora protonske pumpe, to može značiti povećan rizik od njegove ponovne pojave pri primjeni nekog drugog inhibitora protonske pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima
Povećan nivo hromogranina A (CgA) može interferirati sa ispitivanjima neuroendokrinih tumora. Da bi se ovo izbjeglo, potrebno je prekinuti primjenu pantoprazola barem 5 dana prije mjerenja hromogranina A (vidjeti dio 5.1). Ako se nivoi hromogranina A i gastrina nisu vratili u referentni opseg nakon početnih mjerenja, onda bi mjerenja trebalo ponoviti 14 dana nakon prestanka primjene inhibitora protonske pumpe.

Natrij
Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmol (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija
Farmakokinetika lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o pH
Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može interferirati sa apsorpcijom lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom Ph, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira, te drugih lijekova za liječenje HIV-a čija je apsorpcija ovisna o pH sa inhibitorima protonske pumpe može dovesti do značajnijeg smanjenja bioraspoloživosti lijekova za liječenje HIV-a (vidjeti dio 4.4).
Kada je neophodna kombinacija inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonske pumpe, preporučljivo je provoditi strogi klinički nadzor (npr. broj virusnih čestica). Ne smije se prekoračiti doza pantoprazola od 20 mg/dan. Doziranje inhibitora HIV proteaze također može biti potrebno prilagoditi.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Istovremena primjena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR. Međutim, zabilježeni su slučajevi povećanog INR-a ili protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju inhibitore protonske pumpe i varfarin ili fenprokumon istovremeno. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, pa čak i smrti. Pacijenti koji su na istovremenoj terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom bi morali biti praćeni na povećanje INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat
Zabilježeno je da je istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe dovela do povećanja nivoa metotreksata kod nekih pacijenata. Prema tome, u situacijama kada se daju visoke doze metotreksata, kao što su karcinomi i psorijaza, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostala ispitivanja o interakcijama
Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri putem citohrom P450 enzimskog sistema. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

CYP3A4. Ispitivanja interakcija sa lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimatskim sistemom (kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etilenestradiol) nisu zabilježila klinički značajne interakcije.
Interakcija pantoprazola sa drugim lijekovima koji se metaboliziraju preko istog enzimskog sistema, se ne može 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 (poput metoprolola), CYP2E1 (poput etanola) te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina. Nisu zabilježene interakcije tokom istodobnog davanja antacida.
Ispitivanja interakcija su također provedena kod istodobne primjene pantoprazola sa odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19
Inhibitori CYP2C19 kao što je fluvoksamin mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazolu. Potrebno je razmotriti smanjenje doze kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji visokim dozama pantoprazola ili kod pacijenata kod kojih je prisutno oštećenje jetre.

Induktori enzima CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantarion (Hypericum perforatum) mogu smanjiti plazmatske koncentracije inhibitora protonske pumpe čiji se metabolizam odvija preko pomenutih enzima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Umjerena količina dostupnih podataka o upotrebi pantoprazola kod trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) nije indicirala malformativnu ili fetalno/neonatalnu toksičnost.

Nema dostatnih podataka o primjeni pantoprazola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, bolje bi bilo izbjegavati primjenu pantoprazola tokom trudnoće.

Dojenje
Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Nema dovoljno informacija o izlučivanju u ljudsko mlijeko, ali je ipak zabilježeno izlučivanje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče. Pri odlučivanju o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lijekom. Pulcet mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Pulcet za majku.

Plodnost
Nema dokaza o lošem uticaju na plodnost nakon primjene pantoprazola kod životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pantoprazol nema nikakvog ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se javiti nuspojave poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima pacijenti ne smiju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8. Nuspojave

Očekuje se da će otprilike 5% pacijenata osjetiti nuspojave.
U tabeli u nastavku nuspojave pantoprazola su razvrstane po sljedećim kategorijama **učestalosti:** vrlo česte (≥ 1 / 10); česte (≥ 1 / 100 do < 1 / 10); manje česte (≥ 1 / 1 000 do < 1 / 100); rijetke (≥ 1 / 10 000 do < 1 / 1 000)**;** vrlo rijetke (<1 / 10 000)**;** nepoznato (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).
Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane u opadajućem nizu prema stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1: Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sistem					

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Poremećaji krvi i limfnog sistema			agranulocitoza	trombocitopenija leukopenija pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperlipidemije i povišenja lipida (triglocerida, holesterola) promjene u tjelesnoj težini		hiponatremija hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4) hipokalcemija(1) hipokalemija(1)
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja	depresija (i pogoršanje iste)	dezorjentiranost (i pogoršanje iste)	halucinacije konfuzija, posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni
Poremećaji živčanog sistema		glavobolja omaglica	poremećaji okusa		parestezija
Poremećaji oka			smetnje vida /zamućen vid		
Poremećaji probavnog sistema	benigni polipi fundus žlijezde	dijareja, mučnina/povraćanje abdominalna distenzija i nadutost konstipacija suhoća usta bol i nelagoda u abdomenu			mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	povišenje bilirubina		oštećenje jetre žutica zatajenje jetre
Poremećaji kože potkožnog tkiva		izbijanje osipa/egzantem, pruritus	urtikarija angioedem		Stevens-Johnson sindrom, Lajelov sindrom, multiformni eritem, fotoosjetljivost, subakutni kutani eritematozni lupus (vidjeti dio 4.4), reakcija preosjetljivosti na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Poremećaji mišićno – koštanog sistema i vezivnog tkiva		fraktura kuka, ručnog zgloba i kralježnice (vidjeti dio 4.4)	artralgija mialgija		Mišićni spazam [(2)]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom do bubrežnog zatajenja)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija umor i opće loše stanje	povišenje tjelesne temperature periferni edem		

[1]hipokalcemija ili hipokalijemija je u vezi sa hipomagnezemijom (vidjeti dio 4.4)
[2]mišićni spazam je posljedica poremećaja elektrolita

4.9. Predoziranje
Simptomi predoziranja kod čovjeka nisu poznati.
Doze do 240 mg primijenjene su intravenski tokom dvije minute i podnošljivost je bila dobra. Kako se pantoprazol široko vezuje za proteine, ne dijalizira se lako. U slučaju predoziranja sa 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 kod: A02BC02

Mehanizam djelovanja:
Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih ćelija inhibira izlučivanje hlorovodonične kiseline u želucu.
Pantoprazol se pretvara u svoj aktivni oblik u kiselim uslovima, gdje inhibira enzim H+, K+ - ATP-azu, odnosno završnu fazu produkcije hlorovodične kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata, nestanak simptoma se postiže unutar 2 sedmice liječenja. Kao i liječenje drugim inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H_2 receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalnu smanjenju kiselosti povećava se nivo gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalne razini ćelijskih receptora, može inhibirati lučenje hlorovodonične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.
Tokom tretmana antisekretornim lijekovima serumski nivoi gastrina se povećavaju kao odgovor na smanjeno izlučivanje kiseline. Također, povećava se i CgA zbog smanjene kiselosti u želucu. Povećani nivoi CgA mogu interferirati sa ispitivanjima na neuroendokrine tumore.
Dostupna literatura sugerira prekid primjene inhibitora protonske pumpe 5 dana do 2 sedmice prije CgA mjerenja. Ovo će dozvoliti eventualno podignutim razinama CgA da se vrate u normalni opseg.

Farmakodinamski efekti
Vrijednosti gastrina na tašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tokom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo pretjerano povećanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga je u malom broju slučajeva tokom dugoročne terapije uočeno blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija).

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričkih karcinoida kakvi su utvrđeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3) nije zabilježeno 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.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija
Pantoprazol se brzo apsorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže već nakon pojedinačne oralne doze od 40 mg. Maksimalna koncentracija u serumu 2-3 µg/mL prosječno se postiže oko 2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon uzastopnog uzimanja. Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednostruke ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna. Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu i stoga na bioraspoloživost. Istovremenim uzimanje hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije.

Distribucija
Vezanje pantoprazola za proteine seruma iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 L/kg.

Biotransformacija
Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 sa posljedičnom konjigacijom sulfatima. Drugi 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 pantoprazole na protonske pumpe u parijetalnim ćelijama, poluvrijeme eliminacije ne korelira sa mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim dijelom se 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 sata) nije značajno duže od onog pantoprazola.

Karakteristike pojedinih skupina pacijenata
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 kod ispitanika sa funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti maksimalnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog uticaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega
Kod primjene pantoprazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi) ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo malo količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo vrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza, te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre
Iako se kod pacijenata sa cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 7 do 9 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,5 u odnosu na zdrave ispitanike.

Stariji pacijenti
Manje povećanje AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe također nije klinički značajno.

Djeca

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Nakon oralnog uzimanja jedne doze od 20 do 40 mg pantoprazola kod djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i C_{max} 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 u dobi 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 sa podacima dobivenim kod odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih ćelija. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje nivoa gastrina koje se javlja kod štakora pri hroničnoj primjeni visokih doza.
Tokom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.
U skupini miševa koji su primali najviše doze (200 mg/kg) uočen je blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači. Pojava takvih neoplazmi povezana je sa pantoprazolom izazvanim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza za ljude niska, štetni učinak na štitnjaču se ne očekuje.

U reproduktivnim studijama na životinjama, znaci blage fetotoksičnosti uočeni su pri primjeni doza većih od 5 mg/kg. Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak. Prodiranje kroz placentu je istraživano na štakorima i otkriveno da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga neposredno prije rođenja kod fetusa raste koncentracija pantoprazola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Tribazični natrij fosfat, anhidrovani
IsoMAlt LM-PF
Natrij karboksimetilceluloza-7MXF
Polivinilpirolidon, unakrsno povezan (Krospovidon)
Natrij stearil fumarat
Hipromeloza 2910 (Pharmacoat 603)
PVP K 25 (Povidon)
*Film-oblažući materijal Br. 9: (Sepisperse AP 3232 Jaune Yellow) (30%)
Propilen glikol
Eudragit L 30 D-55 30% (metakrilična kiselina – etil akrilat kopolimer)
Trietil citrat E 1505 (Citrofleks)
30% Simetikon emulzija

* Sastav film-oblagajućeg materijala No. 9 (Sepisperse AP 3232 Jaune):
Film-oblažući materijal sadrži hidroksipropil metil celulozu, propilen glikol, anatazu titanij dioksid (E 171), žuti željezo oksid (E 172), prečišćenu vodu.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi nižoj od 25ºC, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja lijeka

Al/Al blisteri sa 14 i 28 tableta.

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

(14 tableta/1 blister/1 kutija)
(28 tableta/2 blistera/1 kutija)

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka
Lijek ne zahtijeva posebne mjere za skladištenje, rukovanje ili uklanjanje.

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz No: 14
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Sancaklar 81100 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
NOBEL LIJEK d.o.o Sarajevo
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

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

Pulcet, 14 x 40 mg, gastrorezistentna tableta: 04-07.3-2-4974/18 od 14.02.2019.godine
Pulcet, 28 x 40 mg, gastrorezistentna tableta: 04-07.3-2-4973/18 od 14.02.2019.godine

Datum revizije teksta
29.02.2024.godine

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.