SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

PANTOPRAZOL HEMOFARM
40 mg,
gastrorezistentna tableta
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PANTOPRAZOL HEMOFARM, 40 mg, gastrorezistentne tablete
1 gastrorezistentna tableta sadrži:
pantoprazol 40 mg što odgovara 45,16 mg pantoprazol natrijum seskvihidratu.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

PANTOPRAZOL HEMOFARM, 40 mg, gastrorezistentne tablete
Okrugle tablete žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PANTOPRAZOL HEMOFARM je kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i više indikovan:

- u liječenju refluksnog ezofagitisa.

Odrasli
PANTOPRAZOL HEMOFARM je kod odraslih indikovan za:

- eradikaciju *Helicobacter pylori* u kombinaciji sa odgovarajućom terapijom antibioticima kod pacijenata sa ulkusom povezanim sa *Helicobacter pylori*;
- *gastrični i duodenalni ulkus*;
- terapiju *Zollinger-Ellisonovog sindroma* i ostalih stanja povezanih sa patološkom gastričnom hipersekrecijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 i više godina

Refluksni ezofagitis
Kod refluksnog ezofagitisa doza lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM iznosi 40 mg (jedna tableta) dnevno. U pojedinačnim slučajevima, naročito kod pacijenata kod kojih nije postignut terapijski odgovor na druge lijekove, doza se može udvostručiti (povećanje na dvije PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg tablete dnevno). Period liječenja refluksnog ezofagitisa je obično 4 nedjelje. Ako to nije dovoljno izliječenje će se postići u toku dodatne 4 nedjelje.

Odrasli

Kombinovana terapija sa dva odgovarajuća antibiotika u cilju eradikacije Helicobacter pylori kod pacijenata sa ulkusom povezanim sa Helicobacter pylori

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

Kod pacijenata sa gastričnim i duodenalnim ulkusom koji su pozitivni na *Helicobacter pylori*, liječenje bakterije se postiže kombinovanom terapijom. Treba voditi računa o lokalnim zvaničnim vodičima (npr. nacionalnim preporukama) koji se odnose na rezistenciju bakterija i odgovarajuću upotrebu antibakterijskih lijekova. U zavisnosti od rezistencije, preporučuju se slijedeće kombinacije u cilju eradikacije *Helicobacter pylori:*

a) Jedna gastrorezistentna tableta PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg dva puta dnevno
+ 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno
+ 500 mg klaritromicina dva puta dnevno

b) Jedna gastrorezistentna tableta PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg dva puta dnevno
+ 400 do 500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola) dva puta dnevno
+ 250 do 500 mg klaritromicina dva puta dnevno

c) Jedna gastrorezistentna tableta PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg dva puta dnevno
+ 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno
+ 400 do 500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola) dva puta dnevno

U kombinovanoj terapiji za eradikaciju infekcije *H. pylori* drugu tabletu PANTOPRAZOL HEMOFARM treba uzeti 1 sat prije večere. Kombinovana terapija se generalno sprovodi 7 dana, a može se produžiti za dodatnih 7 dana do ukupno dvije nedjelje. Ako je indikovana upotreba lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM da bi se obezbijedilo izlječenje ulkusa, PANTOPRAZOL HEMOFARM treba dozirati kao u liječenju gastričnog i duodenalnog ulkusa.

Ako kombinovana terapija ne predstavlja opciju (npr. ako je pacijent negativan na *H. Pylori*) preporučuje se slijedeće doziranje PANTOPRAZOL HEMOFARM tableta:

Liječenje gastričnog ulkusa
Za liječenje gastričnog ulkusa dnevna doza lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM je 40 mg (ili jedna tableta). U pojedinačnim slučajevima, naročito kod pacijenata kod kojih nije postignut terapijski odgovor na druge lijekove, doza se može udvostručiti (povećati na dvije PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg tablete dnevno). Period liječenja gastričnog ulkusa je obično 4 nedjelje. Ako to nije dovoljno izliječenje će se postići u toku dodatne 4 nedjelje.

Liječenje duodenalnog ulkusa
Za liječenje duodenalnog ulkusa dnevna doza lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM iznosi 40 mg (ili jedna tableta). U pojedinačnim slučajevima, naročito kod pacijenata kod kojih nije postignut terapijski odgovor na druge lijekove, doza se može udvostručiti (povećati na dvije PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg tablete dnevno). Duodenalni ulkus se obično liječi za dvije nedjelje. Ako to nije dovoljno izlječenje će se postići u toku dodatne 2 nedjelje.

Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i ostalih stanja povezanih sa patološkom gastričnom hipersekrecijom.
Kod dugoročne terapije Zollinger-Ellisonovog sindroma i ostalih stanja povezanih sa patološkom gastričnom hipersekrecijom preporučena početna doza lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM iznosi 80 mg (dvije tablete PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg). Poslije toga, doza se može individualno podešavati u zavisnosti od sekrecije želudačne kiseline. Kod doza većih od 80 mg dnevnu dozu treba podijeliti na dvije pojedinačne doze. Privremeno povećanje doze pantoprazola iznad 160 mg je moguće, ali to ne treba primjenjivati duže nego što je potrebno za odgovarajuću kontrolu želudačne sekrecije. Terapija Zollinger-Ellisonovog sindroma i ostalih stanja povezanih sa patološkom gastričnom hipersekrecijom nije vremenski ograničena, pa terapiju treba prilagoditi kliničkim potrebama.

Posebne populacije

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre
Kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre treba primjenjivati dnevnu dozu lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM od najviše 20 mg (jedna tableta od 20 mg pantoprazola dnevno). PANTOPRAZOL HEMOFARM tablete se ne smiju koristiti u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata koji

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

imaju umjereno do teško oslabljenu funkciju jetre obzirom da nema dovoljno podataka koji se odnose na efikasnost i bezbjednost PANTOPRAZOL HEMOFARM tableta u kombinovanoj terapiji kod ovih pacijenata (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega
Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. PANTOPRAZOL HEMOFARM tablete se ne smiju koristiti u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata koji imaju oslabljenu funkciju bubrega obzirom da nema dovoljno podataka koji se odnose na efikasnost i bezbjednost u kombinovanoj terapiji kod ovih pacijenata (vidjeti dio 5.2).

Pacijenti starije životne dobi
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starije životne dobi (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijski pacijenti
PANTOPRAZOL HEMOFARM se ne preporučuje za upotrebu kod djece mlađe od 12 godina zbog nedostatka podataka koji se odnose na bezbjednost i efikasnost u ovoj grupi pacijenata (vidjeti dio 5.2).

Način primjene
Oralna upotreba.
PANTOPRAZOL HEMOFARM 40 mg gastrorezistentne tablete se ne smiju žvakati ili lomiti. Treba ih cijele progutati sa malo vode jedan sat prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na pantoprazol, supstituisane benzimidazole ili na bilo koju pomoćnu supstancu koja se nalazi u preparatu (vidjeti dio 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre
Kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom jetre, tokom terapije treba provjeriti status enzima jetre, naročito u toku dugotrajne terapije. U slučaju porasta vrijednosti ovih enzima, treba prekinuti liječenje PANTOPRAZOL HEMOFARM tabletama od 40 mg (vidjeti dio 4.2).

Kombinovana terapija
U slučaju kombinovane terapije treba pogledati sažetke karakteristika lijekova koji su uključeni u terapiju.

Gastrični malignitet
Simptomatski odgovor na pantoprazol može da sakrije simptome gastričnog maligniteta i odloži dijagnozu.
U prisustvu bilo kojih simptoma upozorenja (kao što su značajni nenamjerni gubitak na težini, uporno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili prisustva gastričnog ulkusa, treba isključiti malignitet. Treba razmotriti dalja ispitivanja ukoliko simptomi perzistiraju i pored adekvatne terapije.

Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze
Istovremena primjena pantoprazola se ne preporučuje sa inhibitorima HIV proteaze kao što je atazanavir kod kojih resorpcija zavisi od kiselosti u želucu zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5).

Uticaj na resorpciju vitamina B_{12}
Kod pacijenata sa Zollinger-Ellison sindromom ili drugim stanjima povezanim sa patološkom gastričnom hipersekrecijom koji zahtijevaju dugoročno liječenje PANTOPRAZOL HEMOFARM, kao i drugi inhibitori protonske pumpe, može da smanji resorpciju vitamina B_{12} (cijanokobalamin) zbog hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir pri dugotrajnoj terapiji kod pacijenata sa smanjenim rezervama vitamina B_{12} ili rizikom od smanjene resorpcije vitamina B_{12} ili kod pacijenata sa respektivnim kliničkim simptomima.

Dugotrajno liječenje
Kod dugotrajne terapije, posebno one koja je duža od 1 godine, pacijente treba redovno kontrolisati.

Gastrointestinalne infekcije izazvane bakterijama

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

Primjena lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM može dovesti do blagog povećanja rizika pojave gastrointestinalnih infekcija koje izazivaju bakterije kao što su *Salmonela* i *Campylobacter ili C. difficile*.

Hipomagnezemija
Kod pacijenata koji su koristili inhibitore protonske pumpe kao što je pantoprazol najmanje tri mjeseca odnosno najviše godinu dana rijetko je primjećena ozbiljna hipomagnezemija. Ozbiljne manifestacije hipomagnezije su zamor, tetanus, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularna aritmija koji počinju podmuklo i mogu se previdjeti. Hipomagnezemija može voditi u hipokalcemiju i/ili hipokalemiju (vidjeti odjeljak 4.8).Kod većine pacijenata hipomagnezemija a (i hipomagnezemija udružena sa hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se popravila poslije davanja suplemenata magnezijuma i prekida terapije inhibitorima protonske pumpe.
Kod pacijenata na dugotrajnom liječenju inhibitorima protonske pumpe i onih koji inhibitore protonske pumpe koriste sa digoksinom ili lijekovima koji mogu da izazovu hipomagnezemiju (kao što su diuretici), ljekar treba da uzme u obzir mjerenje nivoa magnezijuma prije početka liječenja inhibitorima protonske pumpe i periodično u toku liječenja.

Frakture kosti
Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se upotrebljavaju u visokim dozama i dugim periodima (duže od jedne godine) mogu blago da povećaju rizik preloma kuka, ručnog zgloba i kičme uglavnom kod starijih pacijenata i u prisustvu drugih faktora rizika. Studije su pokazale da inhibitori protonske pumpe mogu povećati rizik nastajanja fraktura za 10-40%. Jedan dio ovog rizika može da se pripiše drugim faktorima rizika. Pacijenti koji imaju rizik nastajanja osteoporoze treba da se liječe prema savremenim kliničkim vodičima i odgovarajućom primjenom vitamina D i kalcijuma.

Subakutni lupus eritematozus kože (SCLE)
Inhibitori protonske pumpe su u vezi sa veoma rijetkim slučajevima SCLE. Ako se pojave lezije (naročito na predjelima kože koji su izloženi suncu) i ako su praćene artralgijom, pacijent bi trebalo da hitno potraži medicinsku pomoć, a ljekar treba da razmotri prekid terapije pantoprazolom. SCLE nakon predhodne terapije inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik od SCLE uz druge inhibitore protonske pumpe.

Uticaj na laboratorijske testove
Povišeni nivo hromogranina A (CgA) može da utiče na ispitivanja neuroendokrinih tumora. Da bi se ovaj uticaj izbjegao, terapiju pantoprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1). U slučaju da se nivoi CgA i gastrina nisu vratili na referentni nivo nakon početnog mjerenja, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

PANTOPRAZOL HEMOFARM sadrži zanemarive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Lijekovi sa pH-zavisnom resorpcijom
Zbog toga što snažno i dugotrajno inhibira sekreciju želudačne kiseline, pantoprazol može da utiče na resorpciju lijekova kod kojih oralna bioraspoloživost zavisi od pH želuca kao što su neki antifungalni lijekovi iz grupe azola (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i lijekovi kao što je erlotinib).

Inhibitori HIV proteaze
Istovremena upotreba pantoprazola se ne preporučuje sa inhibitorima HIV proteaze čija resorpcija zavisi od kiselosti u želucu kao što je atazanavir zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.4).
Ako je kombinovanje inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonske pumpe ipak neizbježno, preporučuje se pažljiv klinički nadzor (npr. praćenje virusnog opterećenja). Dnevnu dozu od 20 mg lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM ne treba prekoračiti. Može biti neophodno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Istovremena primjena pantoprazola i varfarina ili fenprokumonom ne utiče na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR. Postoje izvještaji o povećanju INR i protrombinskom vremenu kod pacijenata koji istovremeno koriste inhibitore protonske pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanje INR i protrombinskog vremena može izazvati nenormalno krvarenje, pa čak i smrt. Pacijente koji se liječe pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom treba pratiti zbog povećanja INR i protrombinskog vremena.

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

Metotreksat
Istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe povećava nivo metotreksata kod nekih pacijenata. U okolnostima u kojima je neophodna visoka doza metotreksata (npr. kod liječenja raka i psorijaze), treba razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Druge interakcije
Pantoprazol se snažno metabolише u jetri pod uticajem enzima CYP450. Najvažniji metabolički put je demetilacija u prisustvu CYP2C19, dok je drugi metabolički put oksidacija u prisustvu CYP3A4. Proučavanja interakcija sa lijekovima koji se metabolišu ovim putevima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinil estradiol, nisu ukazala na klinički relevantne interakcije.
Interakcija PANTOPRAZOL HEMOFARM sa drugim lijekovima ili jedinjenjima koji se metabolišu putem istog sistema enzima se ne može isključiti.
Rezultati studija interakcije pokazali su da pantoprazol ne utiče na metabolizam lijekova koje metabolišu CYP1A2 (kofein, teofilin), CYP2C9 (piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (metoprolol), CYP2E1 (etanol) ili ne utiče na resorpciju digoksina koja je povezana sa p-glikoproteinom.
Nije bilo interakcija sa antacidima koji su davani istovremeno.
Studije interakcije poslije istovremene primjene pantoprazola i odgovarajućih antibiotika (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin) nisu ukazala na njihove klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19
Inhibitori CYP2C19, kao što je fluvoksamin, mogu da povećaju sistemsko izlaganje pantoprazolu. Treba uzeti u obzir smanjenje doze kod pacijenata koji se u dužem vremenskom periodu liječe visokim dozama pantoprazolom ili kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.
Induktori enzima koji utiču na CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i kantarion (*Hypericum perforatum*), mogu da smanje koncentracije inhibitora protonske pumpe u plazmi koji se metabolizuju pomoću ovih enzima.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća
Ograničeno iskustvo o primjeni lijeka kod trudnica (između 300 i 1.000 trudnoća) ukazalo je da nije bilo deformacija ili feto-natalne toksičnosti pantoprazola. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru predostrožnosti treba izbjegavati primjenu lijeka PANTOPRAZOL HEMOFARM u toku trudnoće.

Dojenje
Studije na životinjama pokazale su da se pantoprazol izlučuje u mlijeko. Nama dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u mlijeko dojilja, ali je to prijavljeno. Ne može se isključiti rizik po novorođenčad i bebe. Odluku o tome da li treba prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju lijekom PANTOPRAZOL HEMOFARM treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

Plodnost
Studije na životinjama nisu pokazale da pantoprazol utiče na plodnost (vidjeti dio 5.3).

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

Uticaj pantoprazola na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama je zanemarljiv ili ne postoji.
Mogu se pojaviti neželjena dejstva kao što su vrtoglavica i poremećaj vida (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave ovi efekti pacijenti ne treba da voze ili upravljaju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Očekuje se da će se kod oko 5% pacijenata pojaviti neželjena dejstva lijeka.
Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti javljanja i organskom sistemu na slijedeći način: veoma česta (≥ 1/10), česta (≥ 1/100, <1/10); povremena (≥ 1/1.000, < 1/100); rijetka (≥ 1/10.000, < 1/1.000), veoma rijetka (< 1/10.000); nepoznata (ne može se odrediti na osnovu raspoloživih podataka).

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

Za sva neželjena dejstva koja se prijavljuju postmarketinški nije moguće odrediti frekvenciju, pa su ta dejstva navedena pod "nije poznato". U svakoj grupi frekvencija neželjena dejstva su izložena po opadajućem redosljedu ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjena dejstva pantoprazola u kliničkim ispitivanjima i poslije uvođenja na tržište.

Organski sistem	Često	Povremeno	Rijetko	Veoma rijetko	Nije poznato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hiperlipidemije i povećanja lipida (triglicerida, holesterola; Promjene tjelesne mase		Hiponatremija Hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4) Hipokalcemija[1]; Hipokalemija[1]
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i sva pogoršanja stanja)	Dezorijentacija (i sva pogoršanja stanja)	Halucinacije, konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, pogoršanje simptoma ako su već postojali)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji vida			Poremećaj vida, nejasan vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi fundičke žlijezde (benigni)	Proliv, mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija i nadimanje; opstipacija, suva usta, abdominalni bol i nelagodnost			Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji		Povećanje nivoa enzima jetre (transaminaze, gama-GT)	Povišen bilirubin		Hepatocelularna oštećenja; žutica; gubitak funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Ospa/egzantem/ erupcije; svrab	Urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivnost, sub-akutni lupus eritematozus kože (SCLE, vidjeti dio 4.4) Reakcija na lijek sa

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

					eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		Fraktura kuka, zgloba šake ili kičme (vidjeti dio 4.4)	Artralgija Mijalgija		Spazam mišića [2]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					Tubulo-intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom ka zastoju bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene		Astenija, mučnina i opšta slabost	Povišena temperatura tijela, periferni edem		

[1] Hipokalcemija i/ili hipokalemija može biti povezana sa pojavom hipomagnezemije (vidjeti odjeljak 4.4)
[2] Spazam mišića kao posljedica neravnoteže elektrolita

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
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 našoj 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 Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Prekomjerna doza

Ne postoje podaci o predoziranju pantoprazola kod ljudi. Pacijenti su dobro podnosili sistemsku ekspoziciju do 240 mg davane intravenski u toku 2 minuta.
Obzirom da je u visokom stepenu vezan za proteine pantoprazol se slabo uklanja dijalizom.
Ukoliko se jave klinički znaci intoksikacije, pored mjera simptomatskog i suportivnog liječenja, nema posebnih preporuka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: inhibitori protonske pumpe

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

ATC grupa: A02BC02

Mehanizam dejstva
Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu specifičnom blokadom protonske pumpe u parijetalnim ćelijama želuca.
Pantoprazol se pretvara u aktivni oblik u kiseloj sredini parijetalnih ćelija gdje inhibira H^+, K^+-ATP-azu enzim, konačnu fazu u stvaranju hlorovodonične kiseline u želucu. Inhibicija zavisi od doze i djeluje i na bazalnu i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata, ozdravljenje se postiže za dvije nedjelje. Kao i sa drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H_2 receptora, pantoprazol dovodi do smanjene kiselosti u želucu, a samim tim i do povećanja gastrina koje je proporcionalno smanjenju kiselosti. Porast gastrina je reverzibilan. Obzirom da se pantoprazol vezuje za enzim distalno od ćelijskog receptora, on inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Efekat je isti, bilo da se lijek primjenjuje oralno ili intravenski.

Farmakodinamski efekti
Nivo gastrina u gladovanju raste pod dejstvom pantoprazola. Kod kratkotrajne upotrebe, taj nivo ne premašuje normalne gornje vrijednosti. Za vrijeme dugotrajne terapije se vrijednosti gastrina u većini slučajeva dupliraju. Pretjerano povećanje se javlja samo u izolovanim slučajevima. Kao rezultat, blago do umjereno povećanje broja endokrinih ćelija želuca je uočeno kod rijetkih slučajeva za vrijeme duge terapije (*adenomatoidna hiperplazija*). Međutim, na osnovu dosad urađenih studija (vidjeti dio 5.3), karcinoidne formacije (*atipična hiperplazija*) ili gastrični karcinoidi do sada nisu opisani kod ljudi.
Na osnovu dobijenih rezultata na eksperimentalnim životinjama, poslije dugotrajne terapije pantoprazolom (duže od 1 godine) ne može se u potpunosti isključiti uticaj na endokrine parametre štitne žlijezde.
Tokom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline dolazi do povećanja nivoa gastrina u serumu. Zbog smanjene gastričke kiselosti dolazi i do povećanja CgA. Povećani nivo CgA može uticati na ispitivanja neuroendokrinih tumora.
Objavljeni dostupni podaci ukazuju na neophodnost prekida terapije inhibitorima protonske pumpe od 5 do 14 dana prije mjerenja CgA. Na ovaj način, nivoi CgA koji su zbog primjene inhibitora protonske pumpe povišeni mogu da se vrate na referentni nivo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Pantoprazol se brzo resorbuje i najveća koncentracija u plazmi se postiže čak i nakon jedne oralne doze od 40 mg. Prosječno se 2,5 sata nakon primjene lijeka postiže najveća koncentracija u serumu od 2-3 µg/ml i te vrijednosti se stalno održavaju i nakon primjene ponovljenih doza.
Ne postoje varijacije u farmakokinetici nakon jedne ili ponovljenih doza. U doznom rasponu od 10 do 80 mg kinetika pantoprazola u plazmi je linearna nakon oralne i intravenske upotrebe.
Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istovremeni unos hrane ili antacida ne utiče na vrijednosti PIK, maksimalne koncentracije u serumu i bioraspoloživost. Unos sa hranom jedino može usporiti resorpciju.

Distribucija
Vezivanje pantoprazola za proteine plazme je oko 98%. Veličina distribucije iznosi 0,15 l/kg.

Metabolizam
Pantoprazol se skoro potpuno metaboliše u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija u prisustvu CYP2C19 i nakon toga sulfokonjugacija. Drugi metabolički put je oksidacija u prisustvu CYP3A4.

Eliminacija
Terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi oko 1 sat, dok je klirens oko 0,1 l/h/kg. Opisano je i nekoliko slučajeva sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonsku pumpu u parijetalnim ćelijama ne postoji korelacija između poluvremena eliminacije i mnogo dužeg vrijemena djelovanja (inhibicije sekrecije kiseline).
Većina metabolita (oko 80%) se izlučuje urinom, a preostali dio preko fecesa. I u plazmi i u urinu, glavni metabolit je demetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatom. Poluvrijeme eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 sat) nije značajnije duže od samog pantoprazola.

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

Karakteristike kod posebnih grupa pacijenata

Slabi metabolizatori
Kod oko 3% populacije u Evropi postoji funkcionalni nedostatak enzima CYP2C19, pa se nazivaju slabi metabolizatori. Kod osoba iz ove populacije metabolizam pantoprazola uglavnom se odvija pod uticajem CYP3A4. Poslije primjene jedne doze od 40 mg pantoprazola prosječna PIK je oko 6 puta veća kod pacijenata sa nedostatkom CYP2C19 u odnosu na pacijente koji imaju funkcionalan CYP2C19 (jaki metabolizatori). Srednje koncentracije pantoprazola u plazmi bile su veće za oko 60%. Ovi rezultati nemaju uticaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje bubrega
Nije potrebno smanjenje doze kada se pantoprazol daje pacijentima sa oslabljenom renalnom funkcijom (uključujući pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme eliminacije pantoprazola je kratko. Veoma mala količina pantoprazola se dijalizira. Iako glavni metabolit ima nešto duže vrijeme polueliminacije (2-3 sata), ekskrecija je brza tako da ne dolazi do akumulacije lijeka.

Oštećenje jetre
Kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema Child klasifikaciji), poluvrijeme eliminacije je produženo na 7-9 sati, a vrijednosti PIK se povećavaju 5-7 puta. U poređenju sa zdravim ispitanicima PIK plazma koncentracije se blago povećava za 1,5 puta.

Pacijenti starije životne dobi
Blago povećanje PIK i C_{max} kod starijih dobrovoljaca u poređenju sa mlađim dobrovoljcima nije klinički relevantno.

Djeca
Poslije davanja jedne oralne doze od 20 mg ili 40 mg pantoprazola djeci od 5-16 godina PIK i C_{max} bili su slični vrijednostima kod odraslih.
Poslije davanja jedne intravenske doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola djeci starosti 2-16 godina nije bilo korelacije između klirensa pantoprazola i starosti odnosno tjelesne mase. PIK i volumen distribucije bili su slični kao kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci nisu ukazali da, na osnovu konvencionalnih studija o bezbjednosti lijeka, toksičnosti poslije davanja ponovljenih doza i genotoksičnosti, postoji poseban rizik za ljude.
U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti na pacovima otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, otkriveno je postojanje papiloma skvamoznih ćelija u prednjem dijelu želuca pacova. Mehanizam kojim supstituisani benzimidazoli formiraju gastrične karcinoide predstavlja sekundarnu reakciju na značajno povišene nivoe gastrina u toku hroničnog davanja visokih doza pantoprazola. U dvogodišnjoj studiji otkriven je povećan broj tumora jetre kod pacova i ženki miša, što je objašnjeno kao rezultat ubrzanog metabolizma pantoprazola u jetri.
Blagi porast neoplastičnih promjena u štitnoj žlijezdi je opisan u grupi pacova koji su dobijali najvišu dozu (200 mg/kg). Pojavljivanje ovih neoplazmi bilo je povezano sa promjenama u razgradnji tiroksina u jetri pacova koje je izazvao pantoprazol. Pošto je terapijska doza kod ljudi mala ne očekuju se neželjena dejstva na štitnu žlijezdu.

U peri- postnatalnom reproduktivnom ispitivanju u štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti u potomstva (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne mase, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne mase i smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima (C_{max}) približno 2x većima od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je masa tokom razdoblja oporavka bez primjene lijeka pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena je samo u mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi 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

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

prethodnom peri- postnatalnom ispitivanju u štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u poređenju sa niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju.

Nisu dobijeni podaci o eventualnoj fetotoksičnosti ili teratogenim efektima pantoprazola.
Proučavana je penetracija pantoprazola kroz placentu pacova i pokazano je da se ona povećava sa napredovanjem gestacije. Zbog toga se koncentracija pantoprazola u fetusu povećava neposredno prije porođaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:
- maltitol;
- krospovidon tip B;
- karmeloza natrijum;
- natrijum karbonat, bezvodni;
- kalcijum stearat.

Film:
- polivinil alkohol;
- talk;
- titan dioksid;
- makrogol;
- lecitin;
- fero oksid, žuti;
- natrijum karbonat, bezvodni;
- metakrilna kiselina/etil akrilat kopolimer 1:1;
- trietil citrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.
Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

AL/AL blister.

14 x 20 mg (1 Al/Al blister sa po 14 tableta)
28 x 20 mg (2 Al/Al blistera sa po 14 tableta)

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.

7. PROIZVOĐAČ

Proizvođač (administrativno sjedište)
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, Njemačka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PANTOPRAZOL HEMOFARM, 14x40 mg, gastrorezistentna tableta: 04-07.3-2-8338/22 od 01.03.2024.
PANTOPRAZOL HEMOFARM, 28x 40 mg, gastrorezistentna tableta: 04-07.3-2-8339/22 od 01.03.2024.

Datum revizije teksta :
01.03.2024.

Odobreno
ALMBIH
1.3.2024.