REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Pandev
20 mg, gastrorezistentna tableta
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:
Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazol natrij seskvihidrata.
Za cijeli popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.
Svijetlo žuta, duguljasta tableta sa gastrorezistentnim omotačem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PANDEV 20 mg je namijenjen za primjenu kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih kod:
- Simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
- Dugotrajnog liječenja i prevencije relapsa refluksnog ezofagitisa.

PANDEV 20 mg je namijenjen za primjenu kod odraslih kod:
- Prevencije gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAIL (vidjeti poglavlje 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji
Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest
Preporučena doza je jedna tableta lijeka Pandev 20 mg dnevno. Olakšanje simptoma se obično postiže u roku od 2-4 sedmice. Ako to nije dovoljno, olakšanje simptoma će se obično postići u sljedeće četiri sedmice terapije. Kad se postigne ublažavanje simptoma, njihovo ponovno pojavljivanje se može kontrolisati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno prema potrebi . Prelazak na kontinuiranu terapiju može se razmotriti kada se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

Dugotrajno liječenje i prevencija relapsa gastroezofagealnog refluksa
Za dugotrajno liječenje preporučuje se doza održavanja sa 1 tabletom lijeka Pandev 20 mgdnevno, povećavajući na 40 mg pantoprazola dnevno ako dođe do relapsa. U ovom slučaju dostupan je Pandev od 40 mg. Nakon izlječenja relapsa, doza se ponovo može smanjiti na 20 mg pantoprazola.

Odrasli
Prevencija gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAIL.
Preporučena doza je jedna tableta lijeka Pandev 20 mg dnevno.

Posebne populacije
Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, dnevna doza pantoprazola ne bi trebala prelaziti 20 mg (vidjeti poglavlje 4.4.).

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega
Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti poglavlje 5.2).

Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti poglavlje 5.2).

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

Pedijatrijska populacija
Zbog ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti, Pandev nije preporučljivo davati djeci mlađoj od 12 godina (vidjeti poglavlje 5.2).

Način primjene
Oralna primjena.
Pandev tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i moraju se progutati cijele s malo vode jedan sat prije obroka.

4.3. Kontraindikacije
Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstitiurane benzimidazole ili bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u poglavlju 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Oštećenje funkcije jetre
Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre, naročito kod dugotrajne primjene, tokom liječenja pantoprazolom treba redovno pratiti jetrene enzime. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje pantoprazolom treba prekinuti (vidjeti poglavlje 4.2.).

Istovremena primjena sa NSAIL
Primjena lijeka Pandev 20 mg za prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) se mora ograničiti bolesnicima kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAIL i imaju povećani rizik razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik se mora procijeniti na osnovu individualnih faktora rizika, poput starije životne dobi (>65 godina), anamneze gastričkog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta.

Malignitet želuca
Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome karcinoma želuca i odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisustvu bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, povraćanje krvi, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa, treba isključiti postojanje maligne bolesti želuca.
Ako simptomi potraju uprkos odgovarajućem liječenju, treba razmotriti daljnje pretrage.

Istovremena primjena s inhibitorima HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija apsorpcija zavisi o kiselom želučanom pH, kao što je atazanavir, jer dolazi do značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti poglavlje 4.5).

Uticaj na apsorpciju vitamina B12
Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili ahlorhidrije. To se treba uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama vitamina B12 ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 tokom dugotrajne terapije ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

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

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama
Liječenje lijekom Pandev može blago povećati rizik od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C.difficile*.

Hipomagnezemija
Teška hipomagnezemija je rijetko prijavljena kod bolesnika koji su inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol bili liječeni najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva godinu dana. Mogu se javiti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8). Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija (i hipokalcemija povezana s hipomagnezemijom i/ili hipokalemija) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istovremeno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), ljekari trebaju razmotriti praćenje nivoa magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tokom liječenja.

Fraktura kostiju
Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kičme, uglavnom kod starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od prijeloma za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti posljedica drugih faktora rizika. Bolesnici s rizikom od nastanka osteoporoze, trebaju dobiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati odgovarajući unos vitamina D i kalcija.

Teška kožna neželjena dejstva (SCAR)
Teška kožna neželjena dejstva (SCAR) uključujući multiformni eritem, Stevens Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s pantoprazolom, sa nepoznatom učestalošću (vidjeti poglavlje 4.8).
U vrijeme propisivanja, pacijente treba obavijestiti o znakovima i simptomima i pažljivo ih pratiti zbog kožnih reakcija.
Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, pantoprazol treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje.

Subakutni kutani eritemski lupus (SKEL)
Inhibitori protonske pumpe su povezani sa vrlo rijetkim slučajevima SKEL-a. Ako se jave lezije, naročito na dijelovima kože izloženim suncu i ako su praćene artralgijom, potrebno je da se pacijent što prije javi ljekaru koji će da razmotri prekid liječenja lijekom Pandev. Nakon prethodnog liječenja sa inhibitorima protonske pumpe može se povećati rizik od SKEL-a sa bilo kojim drugim inhibitorom protonske pumpe.

Uticaj na laboratorijske testove
Povećana vrijednost hromogranina A (CgA) može uticati na analize neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjegao ovaj uticaj, liječenje lijekom Pandev bi se trebalo prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (pogledati poglavlje 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina ne vrate na referentne vrijednosti nakon početog mjerenja, mjerenja je potrebno ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorima protonske pumpe.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi sa apsorpcionom farmakokinetikom ovisnom o pH
Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može ometati apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH, npr. nekih azolskih antimikotika kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i drugih lijekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaza
Istovremena primjena pantoprazola se ne preporučuje sa inhibitorima HIV proteaza čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavirzbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lijekova (vidjeti poglavlje 4.4).
Ako je kombinacija inhibitora HIV proteaze sa inhibitorima protonske pumpe neophodna, potreban je pažljiv klinički nadzor (npr. pojava virusa). Doza pantoprazola od 20 mg se ne smije prekoračiti. Možda će 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 primali inhibitore protonske pumpe sa varfarinom ili fenprokumonom. Produžen INR i protrombinsko vrijeme mogu dovesti do abnormalnog krvarenja, čak ismrtnog ishoda. Pacijente koji se liječe kombinacijom ovih lijekova potrebno je pratiti zbog povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

Metotreksat
Prijavljeno je da istovremena primjena inhibitora protonske pumpe sa visokim dozama metotreksata (npr. 300 mg) povećava nivoe 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 pantoprazolom.

Ostala ispitivanja o interakcijama
Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citohrom P450 enzimskog sistema. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.
Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimskim sistemom kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol nisu zabilježila klinički značajne interakcije.
Ne mogu se isključiti interakcije pantoprazola sa ostalim lijekovima ili jedinjenjima koji se metabolišu putem istog enzimskog sistema.
Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol), te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.
Nije bilo interakcija tokom istovremene primjene sa antacidima.
Ispitivanja interakcija su također provedena kod 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. Može se razmotriti smanjenje doze za pacijente na dugotrajnom liječenju visokim dozama pantoprazola ili kod onih sa oštećenjem jetre.
Induktori enzima koji djeluju na CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i kantarion, mogu smanjiti koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi, jer se metabolišu putem istih enzimskih sistema.

Interakcije lijeka sa laboratorijskim testovima
Bilo je izvještaja o lažno pozitivnim rezultatima u nekim testovima skrininga urina na tetrahidrokanabinol (THC) kod pacijenata koji su primali pantoprazol. Trebalo bi razmotriti alternativnu metodu potvrde kako bi se verifikovali pozitivni rezultati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Umjerena količina podataka kod trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) ukazuje da nema malformacija ili feto/neonatalne toksičnosti pantoprazola. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je da se izbjegava upotreba lijeka PANDEV tokom trudnoće.

Dojenje
Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko, ali je zabilježeno ii kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Zbog toga se pri odlučivanju o tome da li prekinuti dojenje ili prekinuti/uzdržati se od terapije pantoprazolom, mora uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije pantoprazolom za majku.
Plodnost
U studijama na životinjama ne postoje dokazi o smanjenju plodnosti nakon primjene pantoprazola (pogledati poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama
Pantoprazol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost vožnje i rukovanja sa mašinama. Mogu se javiti neželjena dejstva poput vrtoglavice i poremećaja vida (vidjeti poglavlje 4.8). U takvim slučajevima, pacijenti ne bi trebali voziti ili rukovati mašinama.

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

4.8. Neželjena dejstva

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika imati neželjena dejstva.

U tabeli ispod su prikazana neželjena dejstva pantoprazola razvrstana po sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo česta (≥1/10); česta (≥1/100 i <1/10); manje česta (≥1/1000 i <1/100); rijetka (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetka (<1/10 000), nepoznata (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Svim neželjenim dejstvima prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takva neželjena dejstva navedena pod "nepoznata" učestalost. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su poredana u padajućem nizu prema stepenu ozbiljnosti.

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

Učestalost **Organski sistem**	**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 nivoa lipida (triglicerida, holesterola); Promjene tjelesne težine		Hiponatrijemija; Hipomagnezemi-ja (vidjeti poglavlje 4.4) hipokalcemija(1) hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentisanost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; Zbunjenost (posebno kod predisponiranih bolesnika kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; Vrtoglavica	Poremećaji okusa		Parestezije

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

Poremećaji oka			Smetnje vida/ zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Glandularni polipi (benigni)	Dijareja; Mučnina/ povraćanje; Abdominalna distenzija i nadutost; Konstipacija; Suha usta; Bol i nelagoda u abdomenu			
Hepatobilijarni poremećaji		Povišeni jetreni enzimi (transaminaze, γ-GT)	Povišen bilirubin		Oštećenje jetre; žutica; zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip/egzantem /erupcije; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Stevens-Johnsonov Sindrom; Lyellov sindrom (TEN-toksična epidermalna nekroliza); Reakcija lijeka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); Multiformni eritem; Fotoosjetljivost; Subakutni kutani eritemski lupus (pogledati poglavlje 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva		Prijelom kuka, zapešća ili kičme (vidjeti poglavlje 4.4.)	Artralgija; Mialgija		Mišićni spazam[(2)]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					Tubulointersticijalni nefritis (TIN) (sa mogućom progresijom do bubrežne insuficijencije)

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Trombo-flebilits na mjestu primjene	Astenija, umor i opšte loše stanje	Povišena tjelesna temperatura; Periferni edem		

[1] Hipokalcijemija i/ili hipokalemija može biti povezana s pojavom hipomagnezijemijom (vidjeti poglavlje 4.4)
[2] Mišićni spazam kao posljedica poremećaja 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 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 dozama do 240 mg primijenjenih intravenski tokom dvije minute je pokazala 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 šifra: A02BC02

Mehanizam djelovanja
Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnom blokadom protonske pumpe parijetalnih ćelija inhibira izlučivanje hidrohlorne kiseline u želucu.
Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uslovima u parijetalnim ćelijama, gdje inhibira enzim H+/K+-ATP-azu, odnosno završnu fazu produkcije hidrohlorne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvata i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. Kod većine bolesnika nestanak simptoma se postiže unutar dvije sedmice.
Kao i s drugim inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H2 receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se nivo gastrina. Povećanje gastrina je reverzibilno. Pošto se pantoprazol veže na enzime distalne nivou ćelijskih receptora, može inhibirati lučenje hidrohlorne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Efekat je isti bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

Farmakodinamička djelovanja
Pri primjeni pantoprazola na tašte vrijednosti gastrina se 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. Međutim, pretjerano povećanje se javlja samo u izoliranim slučajevima. Kao posljedica toga, u malom broju slučajeva tokom dugoročne terapije uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričkih karcinoida kakvi su utvrđeni u pokusima na životinjama (vidjeti poglavlje 5.3), nije zabilježeno kod ljudi.
Prema rezultatima ispitivanja na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti uticaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (dužeg od godinu) na endokrine parametre štitne žlijezde.
Za vrijeme liječenja antisekretornim lijekovima, serumski gastrin se povećava kao odgovor na smanjenu sekreciju 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 primjenu inhibitora protonske pumpe treba obustaviti između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja koncentracije CgA. Ovo se radi da se omogući da se koncentracija CgA, koja bi mogla biti lažno povišena nakon liječenja sa IPP, vrati u referentne vrijednosti.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija
Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u plazmi od 1-1,5 µg/ml prosječno se postiže za oko 2-2,5 sata nakon primjene i ta se vrijednost ne mijenja nakon višestrukog uzimanja. Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednostruke ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne i nakon intravenske primjene.
Apsolutna bioraspoloživost iz tableta je oko 77%. Istovremeni unos hrane nema uticaja na površinu ispod krive (AUC), maksimalnu koncentraciju u plazmi i time na bioraspoloživost. Istovremenim unosom hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije (tlag).

Distribucija
Vezanje pantoprazola za proteine seruma iznosi oko 98%. Volumen distribucije je oko 0.15 l/kg.

Biotransformacija
Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom 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 pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim ćelijama, poluvrijeme eliminacije nije u korelaciji s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).
Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put izlučivanja (oko 80%) metabolita pantoprazola, a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit i u plazmi i u urinu je dezmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno duže od onog pantoprazola.

Posebne populacije

Slabi metabolizeri
Oko 3% europljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima i nazivaju se sporim metabolizatorima. Najvjerovatnije da se kod tih pojedinaca metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krive koncentracija-vrijeme u plazmi je bila otprilike 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego kod ispitanika s 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 bubrega
Kod primjene pantoprazola bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi), ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo poluvrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje jetre
Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju se na 3 do 6 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,3 u odnosu na zdrave ispitanike.
Stariji pacijenti
Blago povećanje AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca, u poređenju sa mlađim osobama, također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija
Nakon primjene pojedinačne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola djeci uzrasta od 5-16 godina, vrijednosti AUC i Cmax su bile u rasponu odgovarajućih vrijednosti kod odraslih.
Nakon intravenske primjene jedne doze od 0.8 ili 1.6 mg/kg pantoprazola kod djece od 2 do16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim 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 serumskog nivoa gastrina, koje se javlja kod štakora pri hroničnoj primjeni visokih doza. Tokom dvogodišnjih ispitivanja na glodarima opažen je povećan broj tumora jetre kod štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.

U grupi štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg), primijećen je blagi porast neoplastičnih promjena na štitnoj žlijezdi. Pojava takvih neoplazmi povezana je s pantoprazolom izazvanim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, štetni efekat na štitnu žlijezdu se ne očekuje.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju na štakorima, dizajniranom za procjenu razvoja kostiju, primijećeni su znakovi toksičnosti na potomcima (smrtnost, niža srednja tjelesna težina, niže srednje dobivanje na težini i smanjen rast kostiju) pri izloženosti (Cmax) otprilike dva puta većoj od kliničke izloženosti ljudi. Do kraja faze oporavka, parametri kostiju su bili slični u svim grupama, a tjelesne težine su također imale trend reverzibilnosti nakon perioda oporavka bez lijeka. Povećana smrtnost je zabilježena samo kod potomaka pacova prije uvođenja dohrane (starih do 21 dan) što je procijenjeno da odgovara dojenčadi starosti do 2 godine. Značaj ovih nalaza za pedijatrijsku populaciju je nejasan.
U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju na pacovima pri nešto nižim dozama nisu otkriveni neželjeni efekti 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 teratogene efekte.
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.

6. FARMACEUTSKI PODACI
6.1. Popis pomoćnih supstanci
Jezgra:
bezvodni natrijev karbonat
manitol
krospovidon
natrij lauril-sulfat
polivinil pirolidon K90
kalcij stearat

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

Središnji film omotač:
Opadry Yellow (II HP 85F22138):
polivinil alkohol
titan doksid
polietilen glikol
talk
žuti željezo oksid

Gastrorezistentni film omotač:
simetikon Q7-2587
Acryl Eze Yellow (93092052):
kopolimer metakrilne kiseline
talk
titan dioksid
trietil citrat
silicij dioksid
natrij bikarbonat
žuti željezo oksid,
natrij lauril sulfat

6.2. Inkompatibilnosti
Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja
36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera
PA/ALU/PVC/aluminijski blister
Pakovanje od 28 gastrorezistentnih tableta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal koji potiče od lijeka treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)
DEVA HOLDİNG A.Ş .
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
34303 No:1 Küçükçekmece/ İSTANBUL
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)
Deva Holding A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi,
Karaağaç Mah.Atatürk Cad. No: 32
Kapakli /TEKİRDAĞ
Turska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Magistralni put bb
75300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875
www.unifarm.ba

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

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

Pandev, gastrorezistentna tableta, 28 x 20 mg: 04-07.3-2-11379/23,od 09.09.2024.godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

09.09.2024.godine

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.