SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

FENIX® 40 mg želučanootporne tablete
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku natrij seskvihidrata).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Žuto obojene, ovalne, bikonveksne, enterično obložene tablete, ravne s obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

FENIX je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina za:
- Refluksni ezofagitis.

FENIX je indiciran za primjenu u odraslih za:
- Eradikaciju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), u kombinaciji s odgovarajućom antibiotskom terapijom, u pacijenata s ulkusima povezanim s *H. pylori*;
- Gastrični i duodenalni ulkus;
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 ili više godina

Refluksni ezofagitis
Preporučena doza je jedna FENIX 40 mg tableta na dan. U pojedinim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 FENIX 40 mg tablete na dan), osobito onda kada nije bilo odgovora na druge primijenjene terapije. Obično je potreban period od 4 sedmice za liječenje refluksnog ezofagitisa. Ako to nije dovoljno, izlječenje obično bude postignuto unutar perioda od dodatne 4 sedmice.

Odrasli

Eradikacija H. pylori u kombinaciji s dva odgovarajuća antibiotika
U pacijenata pozitivnih na *H, pylori* koji imaju gastrične i duodenalne ulkuse, primjenom kombinirane terapije treba postići eradikaciju bakterije. Neophodno je razmotriti službene lokalne smjernice (npr. nacionalne preporuke) vezane uz rezistenciju bakterija i odgovarajuću primjenu i propisivanje antibakterijskih lijekova. Ovisno o formi rezistencije, za eradikaciju *H. pylori* mogu se preporučiti sljedeće kombinacije lijekova:

a) dva puta na dan jedna FENIX 40 mg tableta,

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

+ dva puta na dan 1000 mg amoksicilina,
+ dva puta na dan 500 mg klaritromicina;

b) dva puta na dan jedna FENIX 40 mg tableta,
+ dva puta na dan 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola),
+ dva puta na dan 250-500 mg klaritromicina;

c) dva puta na dan jedna FENIX 40 mg tableta,
+ dva puta na dan 1000 mg amoksicilina,
+ dva puta na dan 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola).

Pri kombiniranoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* infekcije, drugu FENIX 40 mg tabletu treba primijeniti 1 sat prije večernjeg obroka. Kombinirana terapija općenito se provodi 7 dana, te ju je moguće produžiti za dodatnih 7 dana, uz ukupno trajanje do dvije sedmice. Ako je indicirano dodatno liječenje pantoprazolom, kako bi se osiguralo zacjeljivanje ulkusa, treba razmotriti dozne preporuke za duodenalne i gastrične ulkuse.

Ako kombinirana terapija nije opcija, npr. ukoliko je testiranje pokazalo da je pacijent negativan na *H. pylori*, sljedeće smjernice za doziranje odnose se na monoterapiju FENIXOM:

Liječenje gastričnog ulkusa
Jedna FENIX 40 mg tableta na dan. U pojedinim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 FENIX 40 mg tablete na dan), osobito onda kada nije bilo odgovora na druge primijenjene terapije. Obično je potreban period od 4 sedmice za liječenje gastričnih ulkusa. Ako to nije dovoljno, izlječenje obično bude postignuto unutar perioda od dodatne 4 sedmice.

Liječenje duodenalnog ulkusa
Jedna FENIX 40 mg tableta na dan. U pojedinim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 FENIX 40 mg tablete na dan), osobito onda kada nije bilo odgovora na druge primijenjene terapije. Obično je potreban period unutar 2 sedmice za liječenje duodenalnih ulkusa. Ako to nije dovoljno, u gotovo svim slučajevima izlječenje bude postignuto unutar perioda od dodatne 2 sedmice.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja
Za dugotrajno liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja, pacijenti trebaju terapiju započeti s dnevnom dozom od 80 mg (2 FENIX 40 mg tablete na dan) Nakon toga, po potrebi se doziranje može titracijom povećavati ili smanjivati, rukovodeći se mjerenjima sekrecije želučane kiseline. Kod doza iznad 80 mg na dan, doza se mora podijeliti na dvije i primjenjivati dva puta na dan. Moguće je privremeno povećanje doze iznad 160 mg pantoprazola, ali ga 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 treba biti prilagođeno prema kliničkim potrebama.

Posebne populacije

Pacijenti s jetrenim oštećenjem

U pacijenata s teškim jetrenim oštećenjem ne bi trebalo primjenjivati dnevnu dozu veću od 20 mg pantoprazola (za ovo su dostupne FENIX 20 mg tablete). FENIX se ne smije primjenjivati pri kombiniranoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u pacijenata s umjerenom do teškom jetrenom disfunkcijom, budući da trenutno nema dostupnih podataka o efikasnosti i sigurnosti pantoprazola pri kombiniranom liječenju ovih pacijenata (vidjeti dio 4.4.).

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Pacijenti s bubrežnim oštećenjem

Prilagođavanje doze nije potrebno u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom. FENIX se ne smije primjenjivati pri kombiniranoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom, budući da trenutno nema dostupnih podataka o efikasnosti i sigurnosti pantoprazola pri kombiniranom liječenju ovih pacijenata (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

Prilagođavanje doze nije potrebno u starijih osoba (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

FENIX se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 12 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti i efikasnosti u toj dobnoj grupi (vidjeti dio 5.2.).

Način primjene

Oralna primjena.

Tablete se ne smiju žvakati niti lomiti, nego ih treba progutati cijele s nešto vode, jedan sat prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Jetreno oštećenje

Jetrene enzime treba redovno kontrolisati u pacijenata s teškim jetrenim oštećenjem za vrijeme liječenja pantoprazolom, posebno kod dugotrajne primjene lijeka. U slučaju povećanja jetrenih enzima, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

Kombinirana terapija

U slučaju kombinirane terapije, moraju se proučiti sažeci karakteristika lijekova koji se koriste u kombinaciji.

Želučani malignitet

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome želučanog maligniteta i može odgoditi dijagnozu. Kod postojanja bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajan, nenamjeran gubitak tjelesne težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza, anemija ili melena), te onda kada se sumnja na želučani ulkus ili je on prisutan, potrebno je isključiti mogući malignitet.

Dalje pretrage treba razmotriti ako simptomi perzistiraju uprkos odgovarajućem liječenju.

Istovremena primjena s inhibitorima HIV proteaze

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, poput atazanavira, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5.).

Uticaj na apsorpciju vitamina B12

U pacijenata sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtjevaju dugotrajno liječenje, pantoprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju lučenje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) usljed hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir u pacijenata sa smanjenim tjelesnim zalihama vitamina B12 ili s faktorima rizika za smanjenje apsorpcije vitamina B12 pri dugotrajnoj terapiji, ili ako se uoče odgovarajući klinički simptomi.

Dugotrajno liječenje

Kod dugotrajnog liječenja, osobito dužeg od jedne godine, pacijenti trebaju biti pod redovnom kontrolom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Liječenje pantoprazolom može dovesti do neznatno povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*, ili *C. difficile*.

Hipomagnezijemija

Teška hipomagnezijemija prijavljena je u pacijenata liječenih s inhibitorima protonske pumpe, poput pantoprazola, u trajanju od najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva u trajanju od godinu dana. Mogu se javiti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije, kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, ali njihov početak može biti podmukao i može se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije i/ili hipokalijemije (vidjeti dio 4.8.). U većine pogođenih pacijenata, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcijemijom i/ili hipokalijemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida primjene inhibitora protonske pumpe.

U pacijenata za koje se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji, ili u onih koji primaju inhibitore protonske pumpe s digoksinom ili s lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), ljekari trebaju razmotriti mjerenje nivoa magnezija prije početka liječenja s inhibitorom protonske pumpe, kao i periodično tokom liječenja.

Koštane frakture

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama i kroz dugi vremenski period (duže od jedne godine), mogu malo povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno u starijih pacijenata, ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijske studije sugeriraju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Jedan dio ovog povećanja može biti rezultat drugih faktora rizika. Pacijenti s rizikom od osteoporoze trebaju primati skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama i trebaju imati odgovarajući unos vitamina D i kalcija.

Teške kožne neželjene reakcije - SCARs (od engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*)

Teške kožne neželjene reakcije, kao što su multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili fatalne, prijavljene su u povezanosti s primjenom pantoprazola, s nepoznatom incidencom javljanja (vidjeti dio 4.8.).
Prilikom propisivanja lijeka, pacijente treba savjetovati o znacima i simptomima i pažljivo ih pratiti na pojavu kožnih reakcija.

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Ukoliko se pojave znaci i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti alternativno liječenje.

Subakutni kožni lupus eritematozus – SCLE (od engl. *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. U slučaju pojave lezija, posebno na područjima kože izloženim suncu, i ako su lezije popraćene artralgijom, pacijent treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a ljekar treba razmotriti prekid primjene pantoprazola. Pojava SCLE-a nakon prethodnog liječenja s inhibitorom protonske pumpe, može povećati rizik od SCLE-a i uz druge inhibitore protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišen nivo hromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje pantoprazolom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja nivoa CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se nakon početnog mjerenja nivoi CgA i gastrina ne vrate unutar raspona referentnih vrijednosti, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja s inhibitorom protonske pumpe.

FENIX sadrži natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Lijekovi s pH-ovisnom apsorpcijskom farmakokinetikom

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije sekrecije želučane kiseline, pantoprazol može interferirati s apsorpcijom drugih lijekova kod kojih je gastrični pH važna determinanta oralne raspoloživosti, npr. neki azolni antimikotici poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, te drugi lijekovi poput erlotiniba.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, poput atazanavira, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.4.).

Ako se prosudi da je kombinacija inhibitora HIV proteaze s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količine virusa). Doza od 20 mg pantoprazola na dan ne smije biti prekoračena. Može biti potrebno podešavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primjena pantoprazola s varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili na INR. Međutim, bilo je izvještaja o povećanom INR-u i protrombinskom vremenu u pacijenata koji su istovremeno primali inhibitire protonske pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanja INR-a i protrombinskog vremena mogu dovesti do abnormalnog krvarenja, pa čak i do smrti. Pacijente liječene pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom može biti potrebno pratiti u odnosu na povećanje INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Zabilježeno je da istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe, može povisiti nivoe metotreksata u nekih pacijenata. Stoga, u slučajevima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, npr. kod karcinoma i psorijaze, može biti potrebno razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

Druge studije interakcija

Pantoprazol se opsežno metabolizira u jetri posredstvom citohrom P450 enzimskog sistema. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

Studije interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju na ovaj način, poput karbamazepina, diazepama, glibenklamida, nifedipina i oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol, nisu otkrile klinički značajne interakcije.

Ne može se isključiti interakcija pantoprazola s drugim lijekovima ili spojevima koji se metaboliziraju putem istog enzimskog sistema.

Rezultati brojnih studija interakcija pokazuju da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem enzima CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol), niti interferira s apsorpcijom digoksina povezanom s p-glikoproteinom.

Nisu zabilježene interakcije s istovremeno primijenjenim antacidima.

Studije interakcija također su provedene tokom istovremene primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu ustanovljene nikakve klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19, poput fluvoksamina, mogu povećati sistemsku ekspoziciju pantoprazolu. Smanjenje doze može se razmotriti za pacijente koji se dugotrajno liječe s visokim dozama pantoprazola ili za pacijente s jetrenim oštećenjem.

Induktori enzima koji utiču na CYP2C19 i CYP3A4, poput rifampicina i kantariona (*Hypericum perforatum*), mogu smanjiti plazmatske koncentracije inhibtora protonske pumpe koji se metaboliziraju putem ovih enzimskih sistema.

Interakcije s laboratorijskim testovima

Postoje izvještaji o lažno pozitivnim rezultatima, pri nekim skrining testovima urina na prisustvo tetrahidrokanabinola (THC), u pacijenata koji su primjenjivali pantoprazol. Treba razmotriti alternativnu potvrdnu metodu za verifikaciju pozitivnih rezultata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka, koji se odnose na trudnice (između 300 i 1000 ishoda trudnoće), ne upućuje na postojanje malformativne ili feto/neonatalne toksičnosti pantoprazola.

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Studije na životinjama otkrile su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Kao mjera opreza, preferira se izbjegavati primjenu FENIXA tokom trudnoće.

Dojenje

Studije na životinjama su pokazala da se pantoprazol izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u humano majčino mlijeko, ali je ono zabilježeno. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Stoga, pri donošenju odluke o eventualnom prekidu dojenja ili prekidu terapije s FENIXOM, treba uzeti u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja FENIXOM za majku.

Plodnost

U studijama na životinjama nije bilo dokaza o oštećenoj plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pantoprazol ne utiče ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Mogu se javiti neželjene reakcije poput omaglice i smetnji vida (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima, pacijenti ne bi trebali upravljati vozilima ili rukovati mašinama

4.8. Neželjena djelovanja

U otprilike 5% pacijenata očekuje se pojava neželjenih reakcija.

U ispod navedenoj tabeli naznačene su neželjene reakcije na pantoprazol, klasificirane prema učestalosti javljanja na sljedeći način:
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), nepoznate (učestalost se ne može procijeniti temeljem raspoloživih podataka).

Za sve neželjene reakcije koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost javljanja, te su stoga navedene kao „ nepoznate“.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu u odnosu na stepen njihove ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije na pantoprazol iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva

Učestalost Organski sistem	Česte	Manje česte	Rijetke	Vrlo rijetke	Nepoznate
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija, Leukopenija, Pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost (uključujući i anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i			Hiperlipidemije i povećanja		Hiponatrijemija, Hipomagnezijemija

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

prehrane			lipida (trigliceridi, holesterol), Promjene tjelesne težine		(vidjeti dio 4.4.), Hipokalcijemija [1], Hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji sna	Depresija (i sva pogoršanja)	Dezorijentacija (i sva pogoršanja)	Halucinacija, Konfuzija (posebno u predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, Omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			Smetnje vida/zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi fundus nih žlijezda želuca (dobro ćudni)	Dijareja, Mučnina/povraćanje, Abdominalna distenzija i nadutost, Konstipacija, Suha usta, Bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji		Povećani jetreni enzimi (transaminaze, γ-GT)	Povećan bilirubin		Hepatocelularno oštećenje, Žutica, Hepatocelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip/ egzantem/ erupacija, Pruritus	Urtikarija, Angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN), Reakcija na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Multiformni eritem, Fotosenzitivnost, Subakutni kožni lupus eritematozus (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (vidjeti dio 4.4.)	Artralgija, Mialgija		Mišićni spazam[2]
Poremećaji bubrega i					Tubulointersticijalni nefritis (TIN) (s

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

mokraćnog sistema					mogućnošću progresije do bubrežnog zatajenja)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene		Opća slabost, umor i malaksalost	Povišena tjelesna temperatura, Periferni edem		

[1.] Hipokalcijemija u povezanosti s hipomagnezijemijom.
[2.] Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 djelovanja 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 djelovanja 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 djelovanja 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

Nema poznatih simptoma predoziranja u ljudi.

Sistemska izloženost dozi do 240 mg, pri intravenskoj primjeni tokom perioda od 2 minute, pokazala je dobru podnošljivost. Budući da je pantoprazol opsežno vezan za proteine, nije ga lako dijalizirati.

U slučaju predoziranja s kliničkim znacima intoksikacije, izuzev simptomatskog i suportivnog liječenja, ne mogu se dati specifične terapijske preporuke.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori protonske pumpe. ATC kod: A02BC02.

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol, koji svojim specifičnim blokirajućim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih ćelija, inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu.

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselom okruženju parijetalnih ćelija, gdje inhibira enzim H^+, K^+-ATP-azu, odnosno, završnu fazu proizvodnje hlorovodonične kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi, a utiče i na bazalnu i na stimuliranu sekreciju kiseline. U većine pacijenata, potpuno povlačenje simptoma postiže se unutar perioda od 2 sedmice. Kao i uz ostale inhibitore protonske pumpe i inhibitore H2 receptora, tokom liječenja pantoprazolom u želucu nastaje smanjenje kiselosti i povećanje gastrina koje je proporcionalno smanjenju kiselosti. Povećanje gastrina je reverzibilno. S obzirom da se pantoprazol veže za enzim distalno od nivoa ćelijskih receptora, on može inhibirati sekreciju hlorovodonične kiseline neovisno o stimulaciji s drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Učinak je isti bez obzira primjenjuje li se lijek oralno ili intravenski.

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina na tašte se povećavaju tokom primjene pantoprazola. Tokom kratkotrajne primjene, te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Kod dugotrajnog liječenja, nivoi gastrina u većini slučajeva bivaju udvostručeni, dok se izrazito povećanje javlja samo u izoliranim slučajevima. Kao rezultat toga, blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija), uočeno je u minornom broju slučajeva tokom dugotrajnog liječenja. Međutim, prema do sada provedenim studijama, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričnih karcinoida kakvi su pronađeni u animalnim eksperimentima (vidjeti dio 5.3.), nije zabilježeno u ljudi.

Prema rezultatima animalnih studija, uticaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (preko jedne godine) na endokrine parametre štitne žlijezde, ne može se u potpunosti isključiti.

Serumski gastrin se povećava tokom liječenja antisekretornim lijekovima, kao odgovor na smanjenu sekreciju kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišen nivo CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni dokazi upućuju na to da liječenje s inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se nivoi CgA, koji mogu biti prividno povećani nakon liječenja s inhibitorom protonske pumpe, vrate unutar raspona referentnih vrijednosti.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbuje, a maksimalna koncentracija u plazmi biva dosegnuta čak i nakon pojedinačne oralne doze od 40 mg. Maksimalne koncentracije u serumu od oko 2-3 µg/ml postižu se u prosjeku 2,5 sata nakon doziranja, a te vrijednosti ostaju konstantne nakon višekratne primjene lijeka.

Farmakokinetika se ne mijenja nakon pojedinačne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 mg do 80 mg, plazmatska kinetika pantoprazola je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaj na površinu ispod krivulje (AUC), maksimalnu koncentraciju u serumu, pa stoga ni na bioraspoloživost. Kod istovremenog uzimanja hrane, povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije.

Distribucija

Oko 98% pantoprazola veže se za serumske proteine. Volumen distribucije iznosi oko 0,15 l/kg.

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija posredstvom CYP2C19 sa posljedičnom konjugacijom sulfatima. Ostali metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Terminalni poluživot lijeka iznosi oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/sat/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva osoba s odgođenom eliminacijom lijeka. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske pumpe parijetalnih ćelija, poluživot eliminacije nije u korelaciji s mnogo dužim trajanjem djelovanja lijeka (inhibicija sekrecije kiseline).

Za metabolite pantoprazola glavni put izlučivanja odvija se putem bubrega (oko 80%), a preostali se dio izlučuje fecesom. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol, koji je konjugiran sa sulfatom. Poluživot glavnog metabolita (oko 1,5 sat), nije mnogo duži od poluživota pantoprazola.

Posebne populacije

Slabi metabolizatori

U otprilike 3% Europljana javlja se nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima i oni se nazivaju slabi metabolizatori. U ovih pojedinaca, metabolizam pantoprazola vjerovatno je kataliziran uglavnom putem CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi bila je otprilike 6 puta viša u slabih metabolizatora, nego u osoba s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (ekstenzivni metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih plazmatskih koncentracija bile su povećane za oko 60%. Ovi nalazi nemaju nikakav uticaj na doziranje pantoprazola.

Bubrežno oštećenje

Ne preporučuje se smanjenje doze kod primjene pantoprazola u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi). Kao i u zdravih osoba, poluživot pantoprazola je kratak. Samo vrlo male količine pantoprazola bivaju dijalizirane. Iako glavni metabolit pantoprazola ima umjereno odgođen poluživot (2 do 3 sata), ekskrecija je i dalje brza, te stoga ne dolazi do akumulacije.

Jetreno oštećenje

Iako su u pacijenata s cirozom jetre (klase A i B prema Childu), vrijednosti poluživota pantoprazola povećane na između 7 i 9 sati, a vrijednosti AUC-a povećane su za faktor 5-7, maksimalna serumska koncentracija povećana je samo neznatno za faktor 1,5, pri komparaciji sa zdravim osobama.

Starije osobe

Neznatno povećanje AUC-a i C_{max} u starijih dobrovoljaca, u odnosu na mlađe, također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pojedinačnih oralnih doza od 20 ili 40 mg pantoprazola, u djece uzrasta od 5 do 16 godina, AUC i C_{max} bile su unutar raspona odgovarajućih vrijednosti za odrasle osobe.

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Nakon primjene pojedinačnih iv. doza od 0,8 mg/kg ili 1,6 mg/kg pantoprazola, u djece uzrasta od 2 do 16 godina, nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i uzrasta ili težine djece. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude temeljem konvencionalnih studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u početnom dijelu želuca štakora otkriveni su papilomi skvamoznih ćelija. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričnih karcinoida pažljivo je ispitivan, pri čemu se zaključilo da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje nivoa gastrina u serumu štakora, što se događalo tokom hronične primjene visokih doza. U dvogodišnjim studijama s glodarima, primijećen je povećan broj tumora jetre u štakora i u ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visokog stepana metaboliziranja pantoprazola u jetri.

Neznatan porast neoplastičnih promjena štitne žlijezde, primijećen je u grupi štakora koji su primali najvišu dozu lijeka (200 mg/kg). Pojava ovih neoplazmi povezana je s pantoprazolom-izazvanim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza u ljudi niska, ne očekuju se štetna djelovanja na štitnu žlijezdu.

U peri-postnatalnom ispitivanju reprodukcije kod štakora osmišljenom za procjenu razvoja kostiju, opaženi su znakovi toksičnosti mladunaca (smrtnost, manja srednja tjelesna težina, niži srednji prirast tjelesne težine i smanjeni rast kostiju). Ovi znakovi bili su primijećeni pri izloženosti (C_{max}) približno 2x kliničkoj izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka parametri kostiju bili su slični u svim skupinama, a tjelesna težina također je bila u trendu reverzibilnosti nakon razdoblja oporavka bez lijeka. Povećana smrtnost prijavljena je samo u mladunčadi štakora prije prestanka sisanja (do 21 dana starosti) za koju se procjenjuje da odgovaraju dojenčadi do dobi od 2 godine. Važnost ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasna. Prethodno peripostnatalno ispitivanje na štakorima pri nešto nižim dozama nije pokazalo štetne učinke pri dozi od 3 mg/kg u poređenju s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju.

Ispitivanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi o oštećenoj plodnosti ili o teratogenim efektima.

Prolazak lijeka kroz placentu ispitivan je u štakora, a otkriveno je da se on povećava s napredovanjem gestacije. Kao posljedica toga, povećana je koncentracija pantoprazola u fetusa kratko prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro
- Manitol (E421)
- Krospovidon (Tip B)
- Natrij karbonat, bezvodni
- Hidroksipropilceluloza (Klucel LF)
- Kalcij stearat

Zaštitna obloga
- Hipromeloza
- Titan dioksid (E171)
- Željezni oksid žuti (E172)
- Propilenglikol

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.

Želučanootporna obloga

- Poliakrilat emulzija 30%
- Trietilcitrat
- Talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Hladnoformirajući Alu/Alu blister s 14 tableta (1 blister u kutiji).

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

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FENIX želučanootporna tableta, 14 x 40 mg: 04-07.3-1-4246/20, od 08.03.2021.godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

22.04.2025.godine

Odobreno
ALMBIH
22.4.2025.