KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTİNUM® 40 mg enterik kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir enterik kaplı tablet 40 mg pantoprazole eşdeğer 45,1 mg pantoprazol sodyum seskihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum karbonat 10 mg

Sodyum lauril sülfat 0,037 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet

Sarı renkli, oval enterik kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

12 yaşın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde:

Gastroözofajial reflü hastalığının tedavisinde endikedir.

Erişkinlerde:

- *Helicobacter pylori (H. pylori)* ile ilişkili duodenal ve gastrik ülserde bu mikroorganizmanın eradikasyonu için uygun antibiyotiklerle kombine olarak,
- Peptik ülserde (duodenal ülser ve gastrik ülser),
- Zollinger Ellison Sendromu ve diğer patolojik hipersekresyonlu durumlarda kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaşın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde:

Gastroözofajial reflü hastalığında

Önerilen doz günde 1 adet PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet'tir. Bazı durumlarda doz iki katına çıkarılabilir (günde 2 adet PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet). 4 haftalık tedavi sonunda iyileşmeyen hastalar için 4 haftalık ilave bir tedavi düşünülebilir.

Erişkinler:

Uygun iki antibiyotikle kombine olarak *H. pylori* eradikasyonunda

H. pylori pozitif gastrik ve duodenal ülserli hastalarda, etkenin tamamen ortadan kaldırılması için kombine tedavi uygulanmalıdır. Direnç ve uygun antibiyotiklerin reçetelenmesi için varsa ulusal öneriler gibi resmi yerel rehberler göz önünde bulundurulmalıdır. *H. pylori* eradikasyonu için direnç durumuna göre aşağıdaki kombinasyonlar önerilebilir:

a) Günde 2 defa 1 PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet
+ Günde 2 defa 1000 mg amoksisilin
+ Günde 2 defa 500 mg klaritromisin

b) Günde 2 defa 1 PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet
+ Günde 2 defa 400-500 mg metronidazol (veya 500 mg tinidazol)
+ Günde 2 defa 250-500 mg klaritromisin

c) Günde 2 defa 1 PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet
+ Günde 2 defa 1000 mg amoksisilin
+ Günde 2 defa 500 mg metronidazol (veya 500 mg tinidazol)

H. pylori eradikasyonu için kombinasyon tedavisinde ikinci PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet, akşam yemeğinden 1 saat önce alınmalıdır. Kombinasyon tedavisi genellikle 7 gün uygulanır ve toplam 2 haftaya kadar 7 gün daha uzatılabilir. Ülser tedavisi için pantoprazol tedavisine devam edilecekse duodenal ve gastrik ülser için doz önerileri göz önüne alınmalıdır.

Kombine tedavinin gerekmediği durumlarda, örneğin hasta *H. pylori* negatif ise, aşağıda belirtilen dozda PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet monoterapisi uygulanır:

Gastrik ülser tedavisinde

Günde 1 tablet PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet alınır. Bilhassa, diğer tedavilere yanıt alınamaması gibi özel vakalarda doz iki katına çıkarılabilir (günde 2 adet PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet). Gastrik ülser tedavisinde genellikle 4 haftalık bir süre gereklidir. Eğer bu süre yeterli değilse, takip eden 4 haftalık tedavi süresinde iyileşme gözlenecektir.

Duodenal ülser tedavisinde

Günde 1 tablet PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet alınır. Bilhassa, diğer tedavilere yanıt alınamaması gibi özel vakalarda doz iki katına çıkarılabilir (günde 2 adet PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet). Duodenal ülser tedavisinde genellikle 2 haftalık bir süre gereklidir. Eğer bu süre yeterli değilse, vakaların tamamına yakınında ilave bir 2 haftalık tedavi süresinde iyileşme gözlenecektir.

Zollinger Ellison Sendromu ve diğer patolojik hipersekresyonlu durumların uzun dönem tedavisinde

Zollinger Ellison Sendromu'nun uzun dönem tedavisine 80 mg'lık (2 adet PROTİNUM® 40 mg Enterik Kaplı Tablet) günlük doz ile başlanmalıdır. Bundan sonra doz, gastrik asit sekresyonu ölçümleri esas alınarak gerektiği şekilde yükseltilebilir veya düşürülebilir. Günlük doz 80 mg'ın üzerinde olduğunda, doz bölünerek günde 2 kez verilmelidir. Pantoprazol dozunun geçici olarak 160 mg'ın üzerine çıkarılması mümkündür, ancak yeterli asit kontrolü için gerekenden daha uzun süre uygulanmamalıdır.

Zollinger Ellison Sendromu'nda ve diğer patolojik hipersekresyonlu durumlarda tedavi süresi sınırlandırılmamıştır ve klinik gereksinimlere göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım için.

PROTİNUM® çiğnenmemeli veya kırılmamalı; yemekten bir saat önce su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda pantoprazolün kombine tedavisine dair etkililik ve güvenlilik ile ilgili veri olmadığından, bu hastalarda *H. pylori* eradikasyonu için pantoprazol ile kombine tedavi uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük 20 mg pantoprazol dozu (1 adet PROTİNUM® 20 mg) aşılmamalıdır. Orta ve ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda pantoprazolün kombine tedavisine dair etkililik ve güvenlilik ile ilgili veri olmadığından, bu hastalarda *H. pylori* eradikasyonu için pantoprazol ile kombine tedavi uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenliliğine ilişkin kısıtlı veri bulunması nedeniyle, PROTİNUM®'un, bu yaş grubundaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

PROTİNUM®, bileşimindeki etkin maddeye, dallanmış benzimidazollere veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda pantoprazol ile tedavi sırasında, özellikle de uzun süreli kullanımda, karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi durumunda PROTİNUM® kullanımı kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Kombine tedavi:

Kombine tedavi sırasında ilgili ilaçların ürün bilgileri göz önüne alınmalıdır.

Gastrik malignite:

Pantoprazole semptomatik yanıt, gastrik malignite semptomlarını maskeleyebilir ve tanıyı geciktirebilir. Herhangi bir alarm semptomunun varlığında (örn. beklenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusmalar, disfaji, hematemez, anemi veya melena) ve gastrik ülser şüphesinde ya da varlığında, malignite olasılığı dışlanmalıdır.

Uygun tedaviye rağmen semptomlar hala devam ediyorsa ileri tetkikler yapılmalıdır.

HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanım:

Pantoprazolün, atazanavir gibi emilimi asidik intragastrik pH'ya bağımlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanması, biyoyararlanımlarındaki anlamlı azalmadan ötürü önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

B12 vitamini emilimi üzerindeki etki:

Zollinger-Ellison sendromu ve uzun süreli tedavi gerektiren diğer patalojik hipersekresyon durumlarında pantoprazol, tüm diğer asit bloke edici ilaçlar gibi, hipoklorhidri veya aklorhidriye bağlı olarak B12 vitamini (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum, B12 vitamini vücut stokları azalmış veya emiliminin azalması yönünde risk faktörleri olan uzun süreli tedavi gören hastalarda ya da ilgili klinik semptomların gözlenmesi durumunda göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun süreli tedavi:

Özellikle 1 yıllık sürenin aşıldığı uzun süreli tedavilerde, hastalar düzenli olarak gözlenmelidir.

Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPİ) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPİ tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPİ tedavisini almalıdırlar.

Gözlemsel çalışmalar PPİ'lerinin toplam kırık riskini % 10-40 oranında artırabileceğini ortaya koymaktadır. Bu artışın bir kısmı diğer risk faktörleri ile ilgili olabilir. Osteoporoz riski taşıyan hastalar mevcut tedavi kılavuzları doğrultusunda tedavi olmalı ve yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum almalıdır.

Hipomagnezemi:

PPİ'lerle en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar yorgunluk, tetani, deliryum, baş dönmesi, konvülsiyon, ventriküler aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPİ tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir.

Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPİ'leri digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık mesleği mensupları PPİ tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPİ tedavisine en az 5 gün ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise PPİ tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ) ile birlikte kullanım:

Seçici olmayan NSAİİ'lerin indüklediği gastroduodenal ülserin önlenmesi amacıyla PROTİNUM® kullanımı, sürekli NSAİİ tedavisine ihtiyaç duyan ve gastrointestinal komplikasyonlar geliştirme riski yüksek olan hastalarla sınırlandırılmalıdır. Yüksek risk, yaşlılık (65 yaş üzeri), gastrik veya duodenal ülser hikayesi veya üst gastrointestinal kanama hikayesi gibi bireysel risk faktörlerine göre değerlendirilmelidir.

Bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyonlar:

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* veya *C.difficile* gibi bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir.

Subakut kütanöz lupus eritematozus

Proton pompası inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu PROTİNUM® tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompası inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompası inhibitörleri ile de görülme riskini artırır.

Laboratuvar testleri:

Artmış Kromogranin A (CgA) düzeyi, nöroendokrin tümörlere yönelik incelemeleri etkileyebilir. Bundan kaçınmak için PROTİNUM® tedavisi, CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). CgA ve gastrin düzeyleri ilk ölçümden sonra referans aralığa dönmemişse, proton pompası inhibitörü tedavisi kesildikten 14 gün sonra ölçümler tekrarlanmalıdır.

Alkol, gastrik mukozada irritasyona neden olabileceğinden tedavi sırasında alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu ilaç her bir dozunda doz başına 1 mmol'den (23mg'dan) daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez."

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

pH'ya bağımlı emilim farmakokinetiğine sahip tıbbi ürünler

Şiddetli ve uzun süren gastrik asit sekresyonu inhibisyonu nedeniyle PROTİNUM®, gastrik pH'nın oral yararlanımında önemli bir belirleyici olduğunda, örneğin ketokonazol, itrakonazol, posakonazol gibi bazı azol anti-fungaller ve erlotinib gibi diğer ilaçların emilimini etkileyebilir.

HIV proteaz inhibitörleri

Pantoprazolün, atazanavir gibi emilimi asidik intragastrik pH'ye bağımlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı, biyoyararlanımlarındaki anlamlı azalmadan ötürü tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

HIV proteaz inhibitörlerinin bir proton pompası inhibitörü ile kombinasyonundan kaçınılamazsa, yakın klinik takip (örn., virüs yükü) önerilir. Günde 20 mg'lık pantoprazol dozu aşılmamalıdır. HIV proteaz inhibitörlerinin dozajının ayarlanması gerekebilir.

Kumarin antikoagülanları (fenprokumon veya varfarin)

Klinik farmakokinetik çalışmalarda pantoprazolün fenprokumon veya varfarin ile eşzamanlı olarak uygulanması sırasında etkileşim görülmemiştir. Ancak pazarlama sonrası dönemde PPİ'ları, fenprokumon veya varfarin ile eş zamanlı alan hastalar arasında çok az sayıda izole vakalarda Uluslararası Normalizasyon Oran (UNO) değişiklikleri rapor edilmiştir. UNO ve protrombin zamanındaki artışlar anormal kanamaya ve hatta ölüme yol açabilir. Pantoprazol ve varfarin veya fenprokumon ile tedavi edilen hastaların UNO ve protrombin zamanında artış açısından izlenmeleri gerekmektedir.

Metotreksat

Yüksek doz metotreksat (örneğin 300 mg) ve proton pompası inhibitörünün birlikte kullanımının bazı hastalarda metotreksat seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, örneğin kanser ve psöriazis hastalığı için yüksek doz metotreksat kullanılırken, pantoprazol kullanımının geçici olarak durdurulmasının değerlendirilmesi gerekebilir.

Diğer etkileşim çalışmaları:

Pantoprazol sitokrom P450 enzim sistemi aracılığı ile büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Ana metabolik yolak CYP2C19 ile demetilasyondur ve diğer metabolik yolaklar CYP3A4 ile oksidasyonu içerir.

Aynı enzim sistemiyle metabolize olan karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin ve levonorgestrel ve etinil östradiol içeren bir oral kontraseptif gibi tıbbi ürünler ile yapılan etkileşim çalışmaları, klinik açıdan önemli olan etkileşimlere işaret etmemektedir.

Pantoprazolün aynı enzim sistemi kullanılarak metabolize edilen diğer tıbbi ürünler veya bileşikler ile etkileşimi göz ardı edilemez.

Bir dizi etkileşim çalışması, pantoprazolün CYP1A2 (kafein, teofilin gibi), CYP2C9 (piroksikam, diklofenak, naproksen gibi), CYP2D6 (metoprolol gibi), CYP2E1 (etanol gibi) ile metabolize olan aktif maddelerin metabolizmasını veya digoksinin p-glikoprotein ile ilişkili emilimini etkilemediğini göstermiştir.

Antasitlerle birlikte verildiğinde etkileşim görülmemiştir.

Ayrıca klaritromisin, metronidazol, amoksisilin gibi antibiyotiklerin pantoprazol ile eş zamanlı uygulanmasına dair etkileşim çalışmaları da yapılmıştır. Klinik açıdan önemli etkileşimler gözlenmemiştir.

CYP2C19'u inhibe eden veya indükleyen tıbbi ürünler:

Fluvoksamin gibi CYP2C19 inhibitörleri pantoprazole sistemik maruziyeti artırabilir. Fluvoksamin gibi CYP2C19 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ya da hepatik bozukluğu olanlarda uzun süre yüksek dozlarda pantoprazol kullanımında pantoprazol dozunun azaltılması düşünülebilir.

Rifampisin ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) gibi CYP2C19 ve CYP3A4'ü etkileyen enzim indükleyicileri bu enzim sistemleri ile metabolize edilen PPİ'lerin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Levonorgestrel ve etinil östradiol içeren bir oral kontraseptif ile yapılan spesifik testlerde,

klinik açıdan anlamlı bir etkileşme gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda (300-1000 arasında gebelik sonucu) gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, pantoprazolün gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri (malformasyona yol açma veya föto/neonatal toksisiteye sahip olma) olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bir önlem olarak gebelik sırasında PROTİNUM® kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmaları pantoprazolün süte geçtiğini göstermiştir. Pantoprazolün anne sütüne geçişi raporlanmıştır. Yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Bu nedenle, emzirmeye devam edilip edilmeyeceğine veya PROTİNUM® tedavisine devam edilip edilmeyeceğine, emzirmenin çocuğa yararı ve PROTİNUM® tedavisinin anneye yararı açısından bir değerlendirme yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmalarında pantoprazol uygulamasını takiben fertilite bozukluğuna dair bir kanıta rastlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pantoprazolün araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

Baş dönmesi ve görsel bozukluklar gibi advers ilaç reaksiyonları gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu advers olayların görülmesi durumunda hasta araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hastaların yaklaşık % 5'inin advers ilaç reaksiyonları yaşadığı tahmin edilmektedir. En fazla bildirilen advers reaksiyonlar diyare ve baş ağrısıdır, her iki durum da hastaların yaklaşık % 1'inde gözlenmiştir.
Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1. Klinik çalışmalar ve pazarlaması sonrası deneyimde pantoprazol kullanımı ile advers reaksiyonlar

Sıklık / Organ sistemi	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Agranülositoz	Trombositopeni Lökopeni; Pansitopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite (anaflaktik şok ve anaflaktik reaksiyonlar dahil)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperlipidemi ve lipid artışı (trigliseridler, kolesterol); Kilo değişiklikleri		Hiponatremi; Hipomagnezemi (bkz. Bölüm 4.4); Hipokalsemi[(1)]; Hipokalemi
Psikiyatrik hastalıklar		Uyku bozuklukları	Depresyon (ve daha kötüleşmesi)	Dezoriyantasyon (ve daha kötüleşmesi)	Halüsinasyon; Konfüzyon (özellikle predispoze hastalarda; daha önceden mevcut ise daha da kötüleşmesi)
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi; Baş ağrısı	Tat alma bozuklukları		Parestezi
Göz hastalıkları			Görme bozuklukları /bulanık görme		
Gastrointestinal hastalıklar	Fundik bez polipleri (benign)	Diyare; Bulantı/kusma; Abdominal gerginlik ve şişkinlik; Konstipasyon; Ağız kuruluğu; Abdominal ağrı ve rahatsızlık			Mikroskobik kolit

Hepatobiliyer hastalıklar		Karaciğer enzimlerinde artış (transaminazlar, ɣ-GT)	Bilirubin artışı		Hepatoselüler hasar, sarılık, hepatoselüler yetmezlik
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Kaşıntı/ ekzantem/ döküntü; Prurit	Ürtiker; Anjiyoödem;		Stevens-Johnson sendromu; Lyell sendromu; Eritema multiforme; Fotosensitivite; Subakut kütanöz lupus eritematozus (bkz. Bölüm 4.4).
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kalça, el bileği ve omurga kırığı (bkz. Bölüm 4.4)	Artralji; Miyalji		Kas spazmı[(2)]
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					İnterstisyel nefrit (böbrek yetmezliğine doğru ilerleme olasılığı ile)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Jinekomasti		
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü rahatsızlıklar		Halsizlik, yorgunluk ve keyifsizlik	Vücut sıcaklığında artış; Periferik ödem		

[(1)] Hipomagnezemi ile ilişkili olarak hipokalsemi
[(2)] Elektrolit bozukluklarının bir sonucu olarak kas spazmı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www. titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı belirtileri bilinmemektedir. 2 dakika içinde 240 mg i.v. dozlara kadar uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir. Pantoprazol proteinlere yüksek oranda bağlandığı için, hemen diyaliz edilemez. Aşırı dozda alınması sonucu zehirlenme belirtileri görüldüğünde, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanması dışında bir terapötik uygulama tavsiye edilemez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörleri

ATC kodu: A02BC02

Etki Mekanizması

Pantoprazol bir sübstitüye benzimidazol olup, pariyetal hücrelerde bulunan proton pompalarına spesifik etkisi ile midede hidroklorik asit salgılanmasını inhibe eder.

Pantoprazol, pariyetal hücrelerin asidik ortamında aktif formuna dönüşür ve midede hidroklorik asit üretiminin son aşaması olan H^+, K^+-ATPaz enziminin inhibisyonunu sağlar. İnhibisyon doza bağlı olup, hem bazal, hem de stimule asit salgılanmasını etkiler. Birçok hastada semptomların düzelmesi iki hafta içinde gerçekleşir. Diğer proton pompası inhibitörleri ve H2 reseptör inhibitörlerinde olduğu gibi pantoprazol ile tedavi, midedeki asiditeyi azaltır ve böylece asiditedeki azalmayla orantılı olarak gastrin artışı sağlar. Gastrin artışı geri dönüşümlüdür. Pantoprazol, enzimle reseptör distalinde etkileştiği için öteki maddelerle stimülasyondan da etkilenmeksizin (asetilkolin, histamin, gastrin) hidroklorik asit sekresyonunu inhibe eder. Oral veya intravenöz uygulamada aynı etki görülür.

Farmakodinamik Etkiler

Açlık durumundaki gastrin değerleri pantoprazol ile artar. Kısa süreli kullanımda çoğu durumda normalin üst limitini aşmaz. Uzun süreli tedavide pek çok durumda gastrin seviyesi iki katına çıkar. Ancak nadir durumlarda aşırı artış meydana gelir. Sonuç olarak, uzun süreli tedavi süresince çok az vakada (basit veya adenomatoid hiperplazi) midedeki spesifik endokrin (ECL) hücrelerinin sayısında hafif ila orta derecede artış meydana gelir. Ancak bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan çalışmalara göre, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenen karsinoid prekürsör (atipik hiperplazi) veya gastrik karsinoid oluşumu (bkz. Bölüm 5.3), insanlarda gözlenmemiştir.

Antisekretuar tıbbi ürünlerle tedavi sırasında azalmış gastrik asit salıverilmesine yanıt olarak serum gastrin düzeyleri yükselir. Aynı zamanda, azalmış gastrik asiditeye bağlı olarak CgA artar. Artmış CgA düzeyleri, nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış sonuçlara neden olabilir.

Yayınlanmış bazı geçerli kanıtlara göre proton pompası inhibitörleri ile tedaviye CgA düzey ölçümünden 5-14 gün öncesinde ara verilmesi gerekir. Bu uygulamanın nedeni PPİ tedavisine bağlı olarak artmış olan CgA düzeylerinin referans değerlere inmesine olanak vermektir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridum difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa artırabilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, pantoprazol ile bir yılı aşan uzun süreli tedavinin, tiroidin endokrin parametreleri üzerindeki etkisi tamamen göz ardı edilemez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pantoprazol hızla absorbe edilir ve 40 mg oral tek dozdan sonra bile maksimum plazma düzeyine ulaşır. Uygulamadan ortalama 2,5 saat sonra yaklaşık 2-3 mcg/mL olan serum konsantrasyonlarına ulaşılır ve bu değerler çoklu uygulamadan sonra sabit kalır.

Farmakokinetik, tek doz veya tekrarlayan dozlardan sonra değişiklik göstermez.

Tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 77'dir. Besinlerle birlikte alınması, Eğri Altında Kalan Alan (EAA) değerini, maksimum serum konsantrasyonunu ve sonuçta biyoyararlanımı etkilemez. Besinlerle birlikte alınması sadece gecikme süresinin değişkenliğini artırır.

Dağılım:

Pantoprazol serum proteinlerine yaklaşık % 98 oranında bağlanır. Dağılım hacmi yaklaşık 0,15 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Pantoprazolün tamamına yakını karaciğerde metabolize olur. Ana metabolik yolak CYP2C19 ile demetilasyon ve ile bunu izleyen sülfat konjugasyonudur, diğer metabolik yolak CYP3A4 ile oksidasyondur.

Eliminasyon:

Terminal yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve klerens yaklaşık 0,1 l/saat/kg'dır. Eliminasyonun geciktiği birkaç vaka görülmüştür. Pantoprazolün pariyetal hücrelerin proton pompalarına spesifik olarak bağlanması nedeniyle, eliminasyon yarı-ömrü, daha uzun etkinlik süreleri ile orantılı değildir (asit sekresyonunun inhibisyonu).

Pantoprazol metabolitleri başlıca renal yolla (yaklaşık % 80'i), kalanı feçes ile atılır. Gerek serum gerekse idrardaki ana metabolit, sülfatla konjuge olan desmetil pantoprazoldür. Ana metabolitin yarılanma ömrü (yaklaşık 1,5 saat), pantoprazolden daha uzun değildir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Pantoprazolün farmakokinetiği, tek doz veya tekrarlayan dozlardan sonra değişiklik göstermez. 10-80 mg'lık doz aralığında, hem oral hem intravenöz uygulamadan sonra pantoprazolün

plazma kinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Zayıf metabolize ediciler:

Avrupa popülasyonunun yaklaşık % 3'ü fonksiyonel CYP2C19 enziminden yoksundur ve bu kişiler zayıf metabolize ediciler olarak adlandırılırlar. Bu bireylerde pantoprazolün metabolizması esas olarak muhtemelen CYP3A4 enzimiyle gerçekleşir. 40 mg pantoprazolün tek doz uygulanmasından sonra, plazma-konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan zayıf metabolize edicilerde, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip kişilerden (ekstansif metabolize ediciler) 6 kat daha büyüktür. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları % 60 artmıştır. Bu bulgular pantoprazolün pozolojisi için bir öneri niteliğinde değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar (diyaliz hastaları dahil) için doz azaltılmasına gerek yoktur. Bu hastalarda sağlıklı kişilerde olduğu gibi pantoprazol yarı ömrü kısa olup, çok küçük miktarda diyaliz edilebilir. Başlıca metabolitinin yarı ömrü biraz uzamasına rağmen (2-3 saat), atılım hızlı olduğundan birikme söz konusu değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda (Child sınıf A ve B) yarı ömrü 3-7 saat ve EAA değerleri 3-6 kat artmasına rağmen, maksimum serum konsantrasyonu sağlıklı kişilere nazaran sadece 1,3 kat kadar az bir miktarda artmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

20 veya 40 mg pantoprazolün 5-16 yaşlarındaki çocuklara tek doz oral olarak uygulanmasından sonra EAA ile C_{maks} değerleri, yetişkin değerlerinin aralığındadır.
0,8 veya 1,6 mg/kg pantoprazolün 2-16 yaş arasındaki çocuklara tek doz intravenöz yolla uygulanmasından sonra, pantoprazol klerensi ile yaş veya kilo arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. EAA ve dağılım hacmi, yetişkinlerden elde edilen verilerle uyumludur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde gençlere nazaran görülen EAA ve C_{maks} değerlerindeki hafif artış klinik açıdan önemli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klasik farmakolojik güvenlik çalışmaları, tekrarlanmış dozlarda toksisite ve genotoksisite çalışmalarından elde edilen preklinik veriler insanlara özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermektedir.

Sıçanlar üzerinde 2 yıl boyunca yapılan karsinojenisite testlerinde nöroendokrin neoplazmalar bulunmuştur. Ayrıca, sıçanların ön midelerinde pullu hücre papillomaları bulunmuştur. Substitüye benzimidazoller vasıtasıyla gastrik karsinoidlerin oluşumuna neden olan mekanizma dikkatlice incelenmiş ve sıçanda kronik yüksek dozlu tedavi esnasında serum gastrin seviyelerinde meydana gelen artışların sekonder bir reaksiyonu olarak görüldüğü sonucuna varılmıştır. Rodentler üzerinde yapılan iki yıllık çalışmalarda, sıçanlarda ve dişi farelerde

karaciğer tümörlerinin sayısında artış gözlenmiştir ve pantoprazolün, yüksek oranda karaciğerde metabolize olmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır.

En yüksek dozu (200 mg/kg) alan sıçan grubunda tiroidin neoplastik değişimlerinde hafif artış gözlenmiştir. Bu neoplazmaların meydana gelişi, sıçan karaciğerinde tiroksinin yıkımında pantoprazolün neden olduğu değişimlerle ilişkilendirilmiştir. İnsanda terapötik doz düşük olduğundan, tiroid bezlerine zararlı etki beklenmez.

Kemik gelişimini değerlendirmek için tasarlanan peri-postnatal bir sıçan üreme çalışmasında, insan klinik maruziyetinin yaklaşık 2 katı maruziyette (C_{maks}), yavru toksisitesi belirtileri (mortalite, düşük ortalama vücut ağırlığı artışı ve azalmış kemik gelişimi) gözlenmiştir. İyileşme evresinin sonunda kemik parametreleri gruplar arasında benzer bulunmuş ve ilaçsız iyileşme döneminden sonra vücut ağırlıkları da geri dönüşümlü olma eğiliminde olmuştur. Artmış mortalite sadece sütten kesilmiş sıçan yavrularında (21 güne kadar) rapor edilmiş olup bunun 2 yaşına kadar olan bebeklere tekabül ettiği tahmin edilmektedir. Bu bulgunun pediyatrik popülasyonla ilgisi belirsizdir. Sıçanlarla yapılan bir önceki daha düşük dozlardaki 3 mg/kg'da yapılan peri-postnatal çalışmada düşük doz 5 mg/kg ile karşılaştırıldığında herhangi bir advers etki görülmemiştir.

Yapılan araştırmalarda fertilitenin bozulmasına veya teratojen etkiye ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Sıçanda plasentaya geçiş araştırılmış ve gebeliğin ilerlemesiyle arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak fetüs pantoprazol konsantrasyonu doğumdan kısa süre önce artar.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek:
Sodyum karbonat
Mannitol (E421)
Krospovidon
PVP K 30
Magnezyum stearat

Kaplama:
Titanyum dioksit
Polietilen glikol/Makrogol
Hipromelloz
PVP K30
HPMC
Kinolin sarısı lake

Enterik kaplama:
Metakrilik asit etil akrilat kopolimeri
Sodyum lauril sülfat
Tween 80
Mikronize talk
Trietil sitrat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14, 28 veya 56 enterik kaplı tablet içeren Alüminyum/Alüminyum blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.
Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

203/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 22.06.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ