

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTECH 20 mg Enterik Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pantoprazol Sodyum Seskihidrat 22,60 mg

Yardımcı madde(ler):

Pearlitol 200 SD (mannitol) 36,14 mg
Sodyum karbonat anhidr 5,00 mg
Sodyum lauril sülfat 0,10 mg
Sodyum bikarbonat 0,23 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet

Sarı renkli yuvarlak tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

5 yaşın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde:

- Gastroözofageal reflü birlikteliği ile oluşan erozif özofajitin kısa süreli (en fazla 8 haftaya kadar) tedavisinde ve semptomlarının iyileştirilmesinde,
- Reflü özofajitin idame tedavisinde ve nüksünün önlenmesinde endikedir.

Erişkinlerde:

- Hafif reflü hastalığı ve hastalığa bağlı semptomların tedavisinde,
- Sürekli nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi gören ve duodenal ülser varlığı endoskopik olarak kanıtlanan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Semptomatik gastroözofageal reflü hastalığında:

Önerilen doz günde 1 adet PROTECH 20 mg'dır. 40 kilonun altındaki çocuklarda günde 20 mg'lık PROTECH dozu aşılmamalıdır.

Reflü özofajitin uzun süreli tedavisinde ve nüksetmesinin önlenmesinde:

Uzun süreli tedavi için, günde bir kez PROTECH 20 mg idame dozu tavsiye edilir; nüks meydana gelirse doz günde 40 mg pantoprazole çıkartılır. Nüksün iyileşmesinden sonra doz tekrar 20 mg pantoprazole düşürülebilir. 40 kilonun altındaki çocuklarda günde 20 mg'lık PROTECH dozu aşılmamalıdır.

Sürekli NSAİİ tedavisi gören ve duodenal ülseri endoskopik olarak kanıtlanmış hastalarda:

Tavsiye edilen doz günde bir adet PROTECH 20 mg'dır.

Hafif derecede reflü hastalığı ve ilişkili semptomlar (örneğin, göğüste yanma ve ağrı, asit regürjitasyonu, yutma sırasında ağrı):

Semptomların giderilmesi genellikle 2-4 hafta içinde gerçekleşir ve ilişkili özofajitin iyileşmesi için genellikle 4 haftalık bir tedavi süresi gerekir. Eğer bu yeterli gelmezse, normalde bunu izleyen 4 haftalık dönem içinde iyileşme sağlanır. Semptomların giderilmesi sağlandığında, gerektiğinde ihtiyaca göre günde bir kez PROTECH 20 mg'lık bir tedavi rejimi uygulanarak semptomların tekrarlaması kontrol altına alınabilir. İhtiyaca göre uygulanan bu tedavi rejimi ile yeterli semptom kontrolü sağlanamadığı durumda sürekli tedaviye geçiş düşünülebilir.

Uygulama şekli:

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

İlacın alınması unutulduğunda, gecikmiş olan doz alınmamalıdır. Tedavi, hastanın doz şemasına göre, bir sonraki dozdan itibaren sürdürülmelidir.

PROTECH ile tedavinin erken kesilmesi veya tedaviye ara verilmesi konusunda hekime danışılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük 20 mg pantoprazol dozu (1 adet PROTECH 20 mg) aşılmamalıdır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi sırasında, özellikle de uzun süreli kullanımda karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi durumunda PROTECH kullanımı kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

5 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

PROTECH, bileşimindeki etkin maddeye, dallanmış benzimidazollere veya bileşiminde bulunan diğer 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 PROTECH kullanımı kesilmelidir.

Alarm semptomlarının varlığı:

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. Çünkü pantoprazol, semptomları baskılayabilir ve tanının gecikmesine neden olabilir.

Uygun tedaviye rağmen semptomlar hala devam ediyorsa ileri tetkikler yapılmalıdır.

Atazanavir ile birlikte kullanım:

Atazanavir ile proton pompası inhibitörlerinin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5). Eğer atazanavir ile bir proton pompası inhibitörünün kombinasyonu zorunlu ise, atazanavir dozunun 400 mg'a yükseltilmesi ve tedaviye 100 mg ritonavir eklenmesi ve hastanın klinik açıdan dikkatle izlenmesi (örn. viral yük) önerilir. Günlük 20 mg pantoprazol dozu aşılmamalıdır.

B12 vitamini emilimi üzerindeki etki:

Zollinger-Ellison sendromu ve uzun süreli tedavi gerektiren diğer patolojik 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 (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI 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 PPI tedavisini almalıdırlar.

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 tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI 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 PPI 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 PPI tedavisine ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

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

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

Bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyonlar:

Bütün proton pompası inhibitörleri gibi pantoprazolün de üst gastrointestinal sistemde normal olarak bulunan bakteri sayısını artırması beklenebilir. PROTECH ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Mannitol:

Bu tıbbi ürün her tablette 10 gramdan daha az (36,14 mg) mannitol ihtiva eder; bu nedenle laksatif etki göstermesi beklenmez.

Subakut kütanöz lupus eritematozus:

Proton pompa 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 PROTECH tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini artırır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pantoprazolün diğer ilaçların emilimi üzerindeki etkisi:

Şiddetli ve uzun süren gastrik asit sekresyonu inhibisyonu nedeniyle pantoprazol, biyoyararlanımı pH'ya bağlı (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol gibi bazı antifungaller ve erlotinib gibi bazı ilaçlar) ilaçların emilimini azaltabilir.

HIV ilaçları (atazanavir):

Atazanavir ve emilimi pH bağımlı diğer HIV ilaçlarının proton pompası inhibitörleri ile uygulanması, HIV ilaçlarının biyoyararlanımını önemli derecede azaltarak bu ilaçların etkililiğini azaltabilir. Bu nedenle pantoprazol dahil proton pompası inhibitörlerinin atazanavir ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kumarin antikoagülanları (fenprokumon ve varfarin):

Fenprokumon veya varfarin ile birlikte kullanıldığında, klinik farmakokinetik çalışmalarda bir etkileşim gözlenmemiş olmasına rağmen, pazarlama sonrası dönemde Uluslararası Normalizasyon Oranı (UNO) değerlerinde değişikliklerle ilgili birkaç vaka rapor edilmiştir. Bu nedenle, kumarin antikoagülanları (örn. fenprokumon veya varfarin) ile tedavi edilen hastalarda, pantoprazol tedavisi başladıktan ve sonlandırıldıktan sonra veya pantoprazolün düzensiz kullanımı sırasında protrombin zamanı/UNO değerlerinin izlenmesi önerilmektedir.

Diğer etkileşim çalışmaları:

Pantoprazol sitokrom P450 enzim sistemi aracılığı ile büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Ana metabolik yolak CYP2C19 ile demetilasyondur ve diğer metabolik yollar CYP3A4 ile oksidasyonu içerir. Aynı enzim sistemiyle metabolize olan karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, levonorgestrel ve etinil östradiol

içeren bir oral kontraseptif ile yapılan etkileşim çalışmaları, klinik açıdan önemli olan etkileşimlere işaret etmemektedir.

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.

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

Pantoprazolün gebelikte kullanımı ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. PROTECH gerekli olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında 5 mg/kg'nın üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksosite belirtileri gözlenmiştir.

Gebelerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmaları pantoprazolün süte geçtiğini göstermiştir. Pantoprazolün insan sütüne de geçtiği bildirilmiştir. Emzirmeye devam edilip edilmeyeceğine veya PROTECH tedavisine devam edilip edilmeyeceğine, emzirmenin çocuğa yararı ve

PROTECH tedavisinin anneye yararı açısından bir değerlendirme yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Bebeğini emziren annelerde pantoprazol ancak, anneye olan yararı, bebek üzerindeki potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

İnsanlarda fertilitenin bozulmasına veya teratojen etkiye ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında 5 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksisite belirtileri gözlenmiştir. Fertilite kaybı ya da teratojenite ile ilgili bir bulgu yoktur (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve görsel bozukluklar gibi advers ilaç etkileşimleri 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklık	Yaygın ($\geq 1/100$ <1/10)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ <1/100)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ <1/1.000)	Çok Seyrek ($< 1/10.000$, İzole raporlar dahil)	Bilinmiyor
Organ sistemi					
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Agranülositoz	Trombositopeni Lökopeni; Pansitopeni	

Organ sistemi \ Sıklık	Yaygın ($\geq 1/100$ <1/10)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ <1/100)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ <1/1.000)	Çok Seyrek (<1/10.000, İzole raporlar dahil)	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık (anaflaktik şok ve anaflaktik reaksiyonlar da dahil)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperlipidem i ve lipid artışı (trigliseridler, kolesterol); Kilo değişiklikleri		Hiponatremi; Hipomagnezemi (bkz bölüm 4.4.)
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		
Göz hastalıkları			Görme bozuklukları (bulanık görme)		
Gastrointestinal hastalıklar	Fundik bez polipleri (benign)	Bulantı/kusma; Abdominal ağrı ve rahatsızlık; Konstipasyon; Ağız kuruluğu; Abdominal gerginlik ve şişkinlik; Diyare			
Hepatobiliyer hastalıklar		Karaciğer enzimlerinde	Bilirubin artışı		Hepatoselüler hasar, sarılık,

Organ sistemi \ Sıklık	Yaygın (≥1/100 <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 <1/1.000)	Çok Seyrek (<1/10.000, İzole raporlar dahil)	Bilinmiyor
		artış (transaminazlar, γ-GT)			hepatoselüler yetmezlik
Deri ve derialtı doku bozuklukları		Kaşınıtı, ekzantem ve deri döküntüsü gibi alerjik reaksiyonlar; Prurit	Ürtiker; Anjiyoödem;		Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu, Erythema multiform, Fotosensitivite Subakut kütanöz lupus eritematozus (Bkz. Bölüm 4.4)
Kas-iskelet, bağ dokusu hastalıkları		Kalça, el bileği ve omurga kırığı (bkz bölüm 4.4)	Artralji; Miyalji		
Böbrek ve idrar yolları hastalıkları					İnterstisyel nefrit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Jinekomasti		
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü rahatsızlıklar		Halsizlik, yorgunluk ve keyifsizlik	Vücut sıcaklığında artış; Periferik ödem		

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: 0312 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 edilmez.

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 stimüle asit salgılanmasını etkiler. Birçok hastada semptomların düzelmesi iki hafta içinde gerçekleşir. Diğer proton pompası inhibitörleri ve H_2 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.

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.

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 *Camphylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

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

5.1 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 Altındaki 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 ile bunu izleyen sülfat konjugasyonudur, diğer metabolik yolak CYP3A4 ile oksidasyondur. Gerek serum gerekse idrardaki ana metabolit, sülfatla konjuge olan desmetilpantoprazoldür.

Eliminasyon:

Pantoprazol metabolitleri başlıca renal yolla (yaklaşık %80'i), kalanı feçes ile atılır. Terminal yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve klerens yaklaşık 0.1 l/h/kg'dır. Eliminasyonun geciktiği birkaç vaka görülmüştür. Pantoprazolün pariyetal hücrelerin

proton pompalarına spesifik olarak bağlanması nedeniyle, eliminasyon yarı-ömrü, daha uzun etkililik süreleri ile orantılı değildir (asit sekresyonunun inhibisyonu). 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:

Polimorfik metabolizma:

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, 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 metabolitin 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 7-9 saat ve EAA değerleri 5-7 kat artmasına rağmen, maksimum serum konsantrasyonu sağlıklı kişilere nazaran sadece 1.5 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 güvenilirlik verileri

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

Sıçanlar üzerinde 2 yıl boyunca yapılan karsinogenisite testlerinde nöroendokrin neoplazmalar bulunmuştur. Ayrıca, sıçanların ön midelerinde pullu hücre papillomaları bulunmuştur. Substitüe 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.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, 5 mg/kg üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksisite görülmüştür.

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

Sodyum Karbonat Anhidr
Pearlitol 200 SD
Krospovidon
Povidon K
Kinolin Sarısı
Kalsiyum Stearat
Opadry OY-D-7233 (Beyaz)
Hidroksi Propil Metil Selüloz 3 cPs USP
Titanyum Dioksit USP
Talk USP
PEG 400
Sodyum Lauril Sülfat NF
Acryl-eze (Sarı)
Eudragit L-100/55 NF/EP
Trietil Sitrat NF
Kolloidal Anhidr Silika NF
Sodyum Bikarbonat USP
Kinolin Sarısı
Titanyum Dioksit USP
Talk USP
Sodyum Lauril Sülfat NF

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan uzak ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PROTECH 20 mg pantoprazol içeren enterik kaplı tabletler, 14 ve 28 tabletlik PVC / Alu / PA - Alüminyum folyo blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad: DrogSan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Adres: Ođuzlar Mah. 1370. sok. 7/3

Balgat-ANKARA

Telefon: 0 312 287 74 10

Faks: 0 312 287 61 15

8. RUHSAT NUMARASI

225/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ