

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTİNUM® 20 mg enterik tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir enterik tablet 20 mg pantoprazole eşdeğer 22,55 mg pantoprazol sodyum seskihidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik Tablet

Sarı renkli, yuvarlak, enterik kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

*5 yaşın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde:*

- Gastroözofajial 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 gastroözofajial reflü hastalığında:

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

- Reflü özofajitin uzun süreli tedavisinde ve nüksetmesinin önlenmesinde:

Uzun süreli tedavi için, günde bir kez PROTİNUM® 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 PROTİNUM® dozu aşılmamalıdır.

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

Tavsiye edilen doz günde bir adet PROTİNUM® 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 PROTİNUM® 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:**

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.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

5 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

PROTİNUM®, bileşimindeki etkin maddeye, dallanmış benzimidazollere veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olanyardımcı 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 pantoprazol 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 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 osteoporozla 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 ağırlıklı olarak yaşlı hastalarda veya bilinen diğer risk faktörleri olan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Gözlemsel çalışmalar PPI'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:

PPI'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, deliryum, baş dönmesi, konvülsiyon ventriküler aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir.

Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'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 en az 5 gün ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise PPI 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 pantoprazol 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:

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.

### **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 pantoprazol, gastrik pH'nın oral yararlanımında önemli bir belirleyici olduğunda, örneğin ketokonazol, itrakonazol, posakonazol gibi bazı anti-fungaller ve erlotinib gibi diğer ilaçların emilimini etkileyebilir.

#### HIV proteaz inhibitörleri:

Pantoprazolün, atazanavir gibi emilimi asidik intragastrik pH'ya bağımlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı, biyoyararlanımlarındaki anlamlı azalmadan ötürü tavsiye edilmemektedir.

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 PPI'leri fenprokumon veya varfarin ile eş zamanlı alan hastalar arasında çok az sayıda izole vakalarda Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) değişiklikleri rapor edilmiştir. INR ve protrombin zamanındaki artışlar anormal kanamaya ve hatta ölüme yol açabilir. Pantoprazol ve varfarin veya fenprokumon ile tedavi edilen hastaların INR 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 yollar 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 proton pompası inhibitörlerin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona 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 (300-1.000 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 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 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)

Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

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

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

<b>Sıklık</b> <b>Organ sistemi</b>	<b>Yaygın</b> (≥1/100 <1/10)	<b>Yaygın olmayan</b> (≥1/1.000 <1/100)	<b>Seyrek</b> (≥1/10.000 <1/1.000)	<b>Çok Seyrek</b> (<1/10.000 İzole raporlar dahil)	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Hepatobilyer hastalıklar</b>		Karaciğer enzimlerinde artış (transaminazlar, γ-GT)	Bilirubin artışı		Hepatoselüler hasar, sarılık, hepatoselüler yetmezlik
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>		Kaşıntı/ ekzantem/döküntü; Prurit	Ürtiker, Anjiyoödem		Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu, Erythema multiform, Fotosensitivite Subakut kütanöz lupus eritematozus (bkz. Bölüm 4.4)
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		Kalça, el bileği ve omurga kırığı (bkz bölüm 4.4)	Artralji, Miyalji		Kas spazmı <sup>(2)</sup>
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>					İnterstisyel nefrit (böbrek yetmezliğine doğru ilerleme olasılığı ile)
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>			Jinekomasti		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar</b>		Halsizlik, yorgunluk ve keyifsizlik	Vücut sıcaklığında artış, Periferik ödem		

<sup>(1)</sup> Hipomagnezemi ile ilişkili olarak hipokalsemi

<sup>(2)</sup> 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 (TUFAM)'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 H<sub>2</sub> 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 adenomatooid 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.

Basılı bazı geçerli kanıtlara göre proton pompası inhibitörleri ile tedaviye CgA düzey ölçümünden 5-14 gün öncesinde ara verilmesi gerekir. Bu uygulamanın nedeni PPI 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, SalmoneIIa ve Camphylobacter ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda Clostridum 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.

## **5.2. 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 mikrogram/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 etki başlama süresinin değişkenliğini artırır.

#### Dağılım:

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

#### Eliminasyon:

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 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 desmetilpantoprazoldür. 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 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.

#### Geriatrik 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 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

Mannitol

Krospovidon

PVP K 30

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit ,

Polietilen glikol,

Hipromelloz

Hidroksi propil metil selüloz (HPMC 2910 3 cps)

Kinolin sarısı lake (E 104)

Etil alkol

Eudragit-L 100-55

Dibütil fitalat

İzopropil alkol

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 enterik tablet içeren, Alüminyum/Alüminyum blister, karton kutu içinde.

### **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**

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.

Yeşilce Mahallesi Doğa Sokak No: 4

34418 Kağıthane/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

215/90

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**