

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PANTHEC 40 mg enterik tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Pantoprazol sodyum sesk hidrat 45,1 mg  
(40 mg pantoprazole eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik Tablet

Açık sarı veya sarı renkli, oblong, enterik kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

*12 yaşın üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde:*

Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde endikedir.

*Erişkinlerde:*

- *Helicobacter pylori*'nin (*H.pylori*) neden olduğu duodenal ve gastrik ülserde tekrarı azaltmak amacıyla bu mikroorganizmanın eradikasyonu için uygun iki antibiyotikle 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:*

##### Gastroözofageal reflü hastalığında

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

*Erişkinler:*

##### Uygun iki antibiyotikle kombine olarak *H.Pylori* eradikasyonunda

Hekim tarafından aksi belirtilmedikçe aşağıdaki bilgiler göz önüne alınır. Belirtilen kurallara uyulmadığı takdirde istenen etki görülmeyebilir. Gastrik ve duodenal ülserli *H. pylori* pozitif hastalarda, etkenin tamamen ortadan kaldırılması için kombine tedavi uygulanmalıdır. *H. pylori*

eradikasyonu için direnç durumuna göre aşağıdaki kombinasyonlar önerilebilir:

- a) Günde 2 defa 1 PANTHEC 40 mg Enterik Tablet  
+ Günde 2 defa 1000 mg amoksisilin  
+ Günde 2 defa 500 mg klaritromisin
- b) Günde 2 defa 1 PANTHEC 40 mg Enterik Tablet  
+ Günde 2 defa 400-500 mg metronidazol (veya 500 mg tinidazol)  
+ Günde 2 defa 250-500 mg klaritromisin
- c) Günde 2 defa 1 PANTHEC 40 mg Enterik Tablet  
+ Günde 2 defa 1000 mg amoksisilin  
+ Günde 2 defa 500 mg metronidazol (veya 500 mg tinidazol)

*H. pylori* eradikasyonu için kombinasyon tedavisinde ikinci PANTHEC 40 mg Enterik 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 tedavi istenmiyorsa, örneğin hasta *H.pylori* negatif ise, aşağıda belirtilen dozda PANTHEC 40 mg Enterik Tablet monoterapisi uygulanır:

#### Gastrik ülser tedavisinde

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

#### Duodenal ülser tedavisinde

Günde 1 tablet PANTHEC 40 mg Enterik Tablet alınır. Bilhassa, diğer tedavilere yanıt alınamaması gibi özel vakalarda doz iki katına çıkarılabilir (günde 2 adet PANTHEC 40 mg Enterik Tablet). Duodenal ülser tedavisinde genellikle 2 haftalık bir periyod gereklidir. Eğer bu süre yeterli değilse, takip eden 2 hafta içerisinde iyileşme gözlenecektir.

#### Zollinger Ellison Sendromu'nun ve diğer patolojik hipersekresyonlu durumların uzun dönem tedavisinde

Tedaviye 80 mg'lık (2 adet PANTHEC 40 mg Enterik Tablet) günlük doz ile başlanmalıdır. Bundan sonra, dozaj gastrik asit sekresyonu ölçümleri esas alınarak gerektiği şekilde yükseltilebilir veya düşürülebilir. Günlük doz 80 mg'ın üzerinde olduğunda, doz bölünmeli ve günde 2 defa verilmelidir.

Pantoprazol dozunun geçici olarak 160 mg'ın üzerine çıkarılması olasıdır, ancak yeterli asit kontrolü için gerekenden daha uzun süre uygulanmamalıdır. Zollinger Ellison Sendromu'nda ve diğer patolojik hipersekresyonlu durumlarda tedavi süresi sınırlandırılmamış olup klinik ihtiyaca göre ayarlanabilir.

**Uygulama şekli:**

PANTHEC 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.

PANTHEC 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. Böbrek yetmezliği olan hastalarda pantoprazolün bu hastalardaki kombine tedavisine dair etkililik ve güvenlilik ile ilgili veri olmadığından, bu hastalarda *H.pylori* eradikasyonu için pantoprazol ile kombine tedavi uygulanmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük 20 mg pantoprazol dozu aşılmamalıdır. Orta ve ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda pantoprazolün bu hastalardaki kombine tedavisine dair etkililik ve güvenlilik ile ilgili veri olmadığından, bu hastalarda *H.pylori* eradikasyonu için pantoprazol ile kombine tedavi uygulanmamalıdır. Ayrıca bu hastaların karaciğer enzimleri tedavi sırasında izlenmeli, yükselme görüldüğünde pantoprazol kesilmelidir.

**Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenliliğine ilişkin kısıtlı veri bulunması nedeniyle, PANTHEC'in, bu yaş grubundaki çocuklarda 40 miligramlık dozda kullanılması önerilmemektedir. (5-12 yaş arası çocuklar için PANTHEC 20 mg tercih edilmelidir.)

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

PANTHEC, bileşimindeki etkin maddeye, dallanmış benzimidazollere veya bileşiminde bulunan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine veya kombinasyonda birlikte kullanılan diğer ilaçlara 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.

#### Kombine tedavi:

Kombine tedavi sırasında diğerk ilaçların ürün bilgileri göz önüne alınmalıdır.

#### 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, malinite olasılığı ortadan kaldırılmalıdır, 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 tavsiye edilmez. (bkz. Bölüm 4.5) Eğer atazanavir ile bir proton pompası inhibitörünün kombinasyonu zorunlu ise, yakın klinik izleme (örn. virüs yüklemesi), 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 diğerk patolojik hipersekresyon durumlarında pantoprazol, tüm diğerk 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:

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, 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 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 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, ihtiyarlık (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 yolda normal olarak bulunan bakteri sayısını artırması beklenebilir. Pantoprazol ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyon riskini biraz artırabilir.

#### 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 PANTHEC 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, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol gibi bazı azol antifungallerin ve erlotinib gibi biyoyararlanımı pH'ya bağlı bazı ilaçların absorpsiyonunu azaltabilir.

#### HIV ilaçları (atazanavir):

Atazanavir ve absorpsiyonu pH bağımlı diğer HIV ilaçlarının proton pompası inhibitörleri ile uygulanması HIV ilaçlarının biyoyararlanımını önemli derecede azaltarak bu ilaçların etkililiğini etkilerler. Pantoprazol dahil proton pompası inhibitörleri bu nedenle, atazanavir ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

#### 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 başlandıktan 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 ve 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)**

Pantoprazol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum yada doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Pantoprazolün gebelikte kullanımı ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir. İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. Açıkça gerekli değilse gebelerde kullanılmamalıdır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, 5 mg/kg üzerindeki dozlarda ihmal edilebilir düzeyde fetotoksosite görülmüştür.

##### **Laktasyon dönemi**

Hayvan çalışmaları pantoprazolün süte geçtiğini göstermiştir. İnsan sütüne de geçtiği bildirilmiştir. Emzirmenin devam edilip edilmeyeceğine veya PANTHEC tedavisine devam edilip edilmeyeceğine emzirmenin çocuğa yararı ve PANTHEC tedavisinin anneye yararı açısından değerlendirilip, karar verilmelidir.

Bebegini emziren annelerde 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 5mg/kg'nın üzerinde hafif fetotoksikite imareleri gözlenmiştir. Üreme ya da teratojenite üzerine 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)

| <b>Sıklık</b><br><b>Organ sistemi</b> | <b>Yaygın</b><br><b>(<math>\geq 1/100</math><br/><math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Yaygın olmayan</b><br><b>(<math>\geq 1/1,000</math><br/><math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Seyrek</b><br><b>(<math>\geq 1/10,000</math><br/><math>&lt; 1/1,000</math>)</b> | <b>Çok Seyrek</b><br><b>(<math>&lt; 1/10,000</math>,<br/>İzole raporlar dahil)</b> | <b>Bilinmiyor</b>                                                                                      |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları      |                                                                              |                                                                                         | Agranülositoz                                                                      | Trombositopeni Lökopeni; Pansitopeni                                               |                                                                                                        |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları       |                                                                              |                                                                                         | Aşırı duyarlılık (anaflaktik şok ve anaflaktik reaksiyonlar dahil)                 |                                                                                    |                                                                                                        |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları  |                                                                              |                                                                                         | Hiperlipidemi 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) |

| <b>Organ sistemi \ Sıklık</b>                            | <b>Yaygın<br/>(≥1/100<br/>&lt;1/10)</b> | <b>Yaygın olmayan<br/>(≥1/1,000<br/>&lt;1/100)</b>                                                                              | <b>Seyrek<br/>(≥1/10,000<br/>&lt;1/1,000)</b> | <b>Çok Seyrek<br/>(&lt;1/10,000,<br/>İzole raporlar dahil)</b> | <b>Bilinmiyor</b>                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sinir sistemi hastalıkları                               |                                         | Baş dönmesi,<br>Baş ağrısı                                                                                                      | Tat alma bozuklukları                         |                                                                |                                                                                                                                    |
| Göz hastalıkları                                         |                                         |                                                                                                                                 | Görme bozuklukları (bulanık görme)            |                                                                |                                                                                                                                    |
| Gastrointestinal hastalıklar                             |                                         | Bulantı/kusma;<br>Abdominal ağrı ve rahatsızlık;<br>Konstipasyon;<br>Ağız kuruluğu;<br>Abdominal gerginlik ve şişkinlik; Diyare |                                               |                                                                |                                                                                                                                    |
| Hepatobiliyer hastalıklar                                |                                         | Karaciğer enzimlerinde artış (transaminazlar, γ-GT)                                                                             | Bilirubin artışı                              |                                                                | Hepatoselüler hasar, sarılık, hepatoselüler yetmezlik                                                                              |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları                       |                                         | Kaşıntı, 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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları |                                         | Kalça, el bileği ve omurga kırığı (bkz bölüm 4.4)                                                                               | Artralji, Miyalji                             |                                                                |                                                                                                                                    |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları                        |                                         |                                                                                                                                 |                                               |                                                                | İnterstisyel nefrit                                                                                                                |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları                       |                                         |                                                                                                                                 | Jinekomasti                                   |                                                                |                                                                                                                                    |
| Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar |                                         | 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 uygulanır.

### 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  $H_2$  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.

#### 5.2. Farmakokinetik özellikler

##### **Genel farmakokinetik**

##### 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 µg/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 EAA (Eğri Altında Kalan Alan) 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 0.15 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. Gerek serum gerekse idrardaki ana metabolit, sülfatla konjuge olan desmetilpantoprazoldür.

#### Eliminasyon:

Pantoprazol metabolitleri başlıca renal yolla (yaklaşık %80'i), kalanı feğes ile atılır. Terminal yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve klerens yaklaşık 0.11/h/kg'dır. Eliminasyonun geciktiği birkaç vaka görölmüştür. Pantoprazolün pariyetal hücrelerin proton pompalarına spesifik olarak bağlanması nedeniyle, eliminasyon yarı-ömrü, daha uzun etkinlik 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 popölasyonunun yaklaşık %3'ü fonksiyonel CYP2C19 enziminden yoksundur ve bu kişiler zayıf metabolize ediciler olarak adlandırılırlar. Bu bireylerde pantoprazolün metabolizması 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 pik plazma konsantrasyonları %60 artmıştır. Bu bulgular pantoprazolün pozolojisi için bir öneri niteliğinde değildir.

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu kısıtlı hastalar (diyaliz hastaları dahil) için doz azaltılmasına gerek yoktur. Bu hastalarda sağlıklı kişilerde olduğu gibi pantoprazol yarı ömrü kısa olup, çok küçük miktarda diyalize 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 artmıştır.

#### Pediyatrik popülasyon:

20 veya 40 mg pantoprazolün 5-16 yaşlarındaki çocuklara tek doz oral olarak uygulanmasından sonra EAA ile 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 güvenlik 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 karsinojenisite 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 ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum karbonat  
Mannitol  
Krospovidon  
Polivinil prolidon K-90  
Kalsiyum stearat  
Hidroksipropil metilselüloz  
Polivinil prolidon K 25  
Titanyum dioksit (E171)  
Sarı demir oksit (E172)  
Propilen glikol  
Metakrilik asit-etilakrilat kopolimeri  
Sodyum dodesil sülfat  
Polisorbat 80  
Saf su  
Trietil sitrat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Özel saklama önlemleri**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın yapısı ve içeriği**

14 ve 28 enterik tablet içeren Al/Al folyo blister ve 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**

**Adı** : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.  
**Adresi** : 34460 İstinye - İstanbul  
**Tel** : (212) 362 18 00  
**Fax** : (212) 362 17 38

**8. RUHSAT NUMARASI**

199/51

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

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 09.04.2010

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**