

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 40 mg pantoprazola (v obliki natrijevega seskvihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

rumena, ovalna, bikonveksna, gladka filmsko obložena tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete je pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več indicirano za:

- zdravljenje refluksnega ezofagitisa.

Zdravilo Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete je pri odraslih indicirano za:

- eradikacijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaciji s primernim antibiotičnim zdravljenjem pri bolnikih s *H. pylori* povezanimi razjedami,
- zdravljenje razjede želodca in dvanajstnika,
- zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezni s povečanim izločanjem želodčne kisline.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več

Refluksni ezofagitis

Ena tableta zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na 2 tableti zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete na dan), zlasti kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje simptomov refluksnega ezofagitisa običajno poteka 4 tedne. Če to ne zadošča, bo olajšanje simptomov običajno doseženo v naslednjih 4 tednih.

Odrasli:

Eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaciji z dvema primernima antibiotikoma

Pri bolnikih z razjedami želodca in dvanajstnika, ki so *H. pylori* pozitivni, je treba s kombiniranim zdravljenjem doseči eradikacijo bakterije. Upoštevati je treba uradne smernice (npr. nacionalna priporočila) glede bakterijske rezistence in primerne uporabe ter predpisovanja protimikrobnih zdravil. Odvisno od rezistence so za eradikacijo *H. pylori* priporočene naslednje kombinacije:

- a) dvakrat na dan eno tableto zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksicilina
+ dvakrat na dan 500 mg klaritromicina
- b) dvakrat na dan eno tableto zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete
+ dvakrat na dan 400 - 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)
+ dvakrat na dan 250 - 500 mg klaritromicina
- c) dvakrat na dan eno tableto zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksicilina
+ dvakrat na dan 400 – 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)

Pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo infekcije s *H. pylori* moramo vzeti drugo tableto zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete 1 uro pred večerjo. Kombinirano zdravljenje običajno traja 7 dni in se lahko podaljša za nadaljnjih 7 dni, s skupnim trajanjem do dva tedna. Če je po tem času potrebno nadaljnje zdravljenje, da se zagotovi popolna zacelitev razjede, je indiciran pantoprazol s priporočenimi odmerki za razjedo želodca in dvanajstnika.

Če kombinirano zdravljenje ni potrebno, npr. če bolnik ni okužen s *H. pylori*, so za monoterapijo z zdravilom Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete priporočeni naslednji odmerki:

Zdravljenje želodčne razjede

Ena tableta zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete na dan), zlasti kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje želodčne razjede običajno poteka 4 tedne. Če to ne bo zadostovalo, bo olajšanje simptomov običajno doseženo v naslednjih 4 tednih.

Zdravljenje razjede dvanajstnika

Ena tableta zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete na dan), zlasti kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje razjed dvanajstnika običajno poteka 2 tedna. Če to ne bo zadostovalo, bo olajšanje simptomov običajno doseženo v naslednjih 2 tednih.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezni s povečanim izločanjem želodčne kisline

Za dolgotrajno zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezni s povečanim izločanjem želodčne kisline morajo bolniki začeti zdravljenje z dnevni odmerkom 80 mg pantoprazola (2 tableti zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete). Kasneje se lahko odmerki po potrebi postopoma povečajo ali zmanjšajo glede na meritve izločanja želodčne kisline. Pri dnevni odmerkih nad 80 mg je treba odmerek razdeliti in ga odmeriti dvakrat dnevno. Začasno se lahko odmerek pantoprazola poveča tudi nad 160 mg, vendar jemanje tako visokih odmerkov ne sme trajati dlje, kot je potrebno za uravnavanje izločanja želodčne kisline.

Trajanje zdravljenja Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezni s povečanim izločanjem želodčne kisline ni časovno omejeno in ga je potrebno prilagoditi kliničnim potrebam.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se ne sme prekoračiti odmerka 20 mg pantoprazola (1 tableta 20 mg pantoprazola) na dan. Zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili za eradikacijo *H. pylori* pri bolnikih z blago do hudo okvarjenim delovanjem jeter, saj trenutno ni na voljo podatkov o varnosti in učinkovitosti sočasne uporabe zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete in omenjenih zdravil pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili za eradikacijo *H. pylori* pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, saj trenutno ni na voljo podatkov o varnosti in učinkovitosti sočasne uporabe pantoprazola in omenjenih zdravil pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablet se ne sme žvečiti ali zdrobiti, temveč jih je potrebno zaužiti cele z nekaj vode, 1 uro pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*Okvara jeter*

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba med zdravljenjem s pantoprazolom redno spremljati jetrne encime, še posebej v primeru dolgotrajnega zdravljenja. V primeru povečanja vrednosti jetrnih encimov je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Kombinirano zdravljenje

Pri kombiniranem zdravljenju se je potrebno seznaniti z vsebino Povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ki se nanašajo na ta zdravila.

Želodčna malignost

Simptomatski odgovor na pantoprazol lahko prikrije simptome želodčne malignosti in lahko odloži postavitev diagnoze. V prisotnostih kakršnega koli alarmantnega simptoma (npr. občutne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) in ob sumu na ali prisotnosti želodčne razjede, je potrebno izključiti maligno obolenje.

Če simptomi kljub primernemu zdravljenju vztrajajo, je potrebno razmisliti o dodatnih preiskavah.

Sočasna uporaba z zaviralci proteaze HIV

Sočasna uporaba pantoprazola z zaviralci proteaze HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH v želodcu, kot je atazanavir, ni priporočljiva, saj se njihova biološka uporabnost znatno zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Vpliv na absorpcijo vitamina B12

Pri bolnikih z Zollinger-Ellisonovim sindromom in drugimi boleznimi s povečanim izločanjem želodčne kisline, pri katerih je potrebno dolgotrajno zdravljenje, lahko pantoprazol, kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B12 (ciankobalamina) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 pri dolgotrajnem zdravljenju, ali če se pojavijo klinični simptomi, ki kažejo na to.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri dolgotrajnem zdravljenju, zlasti kadar to presega obdobje 1 leta, je treba bolnike redno spremljati.

Bakterijske okužbe prebavnega trakta

Zdravljenje s pantoprazolom lahko nekoliko poveča tveganje za pojav okužb prebavnega trakta z bakterijami, kot sta *Salmonella*, *Campylobacter* in *C. difficile*.

Hipomagneziemija

O hudi hipomagneziemiji so redko poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, v obdobju vsaj treh mesecev ali v večini primerov več kot leto dni. Huda oblika hipomagneziemije se lahko kaže kot utrujenost, tetanični krči, blodnje, konvulzije, omotica, vertikalna aritmija. Ti simptomi so na začetku lahko prikriti in jih je zato tudi lažje spregledati. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljša, po nadomeščanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih s pričakovanim daljšim zdravljenjem ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (kot na primer diuretiki), je potrebno spremljati raven magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in občasno med zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, še posebej če se uporabljajo v visokih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapetja in hrbtebice predvsem pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Klinične študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo splošno tveganje za zlom za kar 10-40 %. Nekatera od teh povečanj so lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti oskrbovani skladno s kliničnimi smernicami in morajo imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Pantoprazol Teva 40 mg gastrorezistentne tablete. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Pantoprazol Teva (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na gastrorezistentno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s farmakokinetiko absorpcije, odvisne od pH

Zaradi temeljitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol vpliva na absorpcijo zdravil, pri katerih je želodčni pH pomemben dejavnik peroralne biološke razpoložljivosti, npr. nekaterih azolnih antimikotikov, kot so ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, ter drugih zdravil, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze HIV

Sočasno zdravljenje s pantoprazolom in z zaviralci proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od kislega pH v želodcu, kot je atazanavir, ni priporočljiva, saj se njihova biološka uporabnost znatno zmanjša (glejte poglavje 4.4).

Če se presodi, da se kombinaciji zaviralcev proteaze HIV z zaviralci protonske črpalke ne moremo izogniti, je priporočeno natančno klinično spremljanje (npr. količina virusa). Odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola na dan. Morda bo potrebno prilagoditi odmerjanje zaviralca proteaze HIV.

Kumarinski antikoagulanti (fenprokumon ali varfarin)

Sočasna uporaba pantoprazola z varfarinom ali fenprokumonom ni vplivala na farmakokinetiko varfarina, fenprokumona ali na mednarodno umerjeno razmerje (INR – *International Normalised Ratio*). Kljub temu so poročali o povečanju vrednosti INR in protrombinskega časa pri bolnikih, ki so jemali zaviralce protonske črpalke hkrati z varfarinom ali fenprokumonom. Povečanje vrednosti INR in protrombinskega časa lahko vodi do nenavadnih krvavitev in celo smrti. Bolnike, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bi morda morali spremljati glede povečanja vrednosti INR in protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri nekaterih bolnikih so poročali, da sočasna uporaba visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke poviša raven metotreksata. Zato je v primeru uporabe visokih odmerkov metotreksata (npr. rak, psoriza) potrebno razmisliti o začasni ukinitvi pantoprazola.

Druge študije medsebojnih delovanj

Pantoprazol se obsežno presnavlja v jetrih s pomočjo encimskega sistema citokroma P450. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se ravno tako presnavljajo preko teh poti, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin ter peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

Medsebojnega delovanja pantoprazola z drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo z uporabo istega encimskega sistema ni mogoče izključiti.

Rezultati iz vrste študij medsebojnega delovanja kažejo, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki jih presnavljajo CYP1A2 (kot sta kofein in teofilin), CYP2C9 (kot so piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kot je metoprolol), CYP2E1 (kot je etanol), oziroma ne ovira s p-glikoproteinom povezane absorpcije digoksina.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

Študije medsebojnega delovanja so opravili tudi s sočasnim zdravljenjem s pantoprazolom in posameznimi antibiotiki (klaritromicin, metronidazol, amoksisilin). Klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso opazili.

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Zmanjšanje odmerka pride v poštev pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z visokimi odmerki pantoprazola ali pri bolnikih z jetrno okvaro.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko znižajo plazemsko koncentracijo zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo preko teh encimov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kot preventivni ukrep je zaželeno, da se uporabi pantoprazola med nosečnostjo izogibamo.

Dojenje

Študije pri živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko, vendar so poročali o izločanju pantoprazola v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zato je potrebno pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prenehanju/prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom pretehtati prednosti dojenja za otroka in koristi zdravljenja s pantoprazolom za mater.

Plodnost

V študijah na živalih ni bilo dokazov o zmanjšani plodnosti po dajanju pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pantoprazol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pojavijo se lahko neželene reakcije na zdravilo, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo ti učinki, bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pričakovati je, da se bodo neželeni učinki pojavili pri približno 5 % bolnikov.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi pantoprazola so naštetih v spodnji tabeli in so navedeni v skladu z naslednjimi stopnjami pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Vseh neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg, ni mogoče uvrstiti v nobeno stopnjo pogostnosti neželenih učinkov, zato so vključene v skupino učinkov s stopnjo pogostnosti »neznana«.

Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih študijah in v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Organski sistem					
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombocitopenija; levkopenija; pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			prekomerna občutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim		

			šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemije in povečane koncentracije lipidov (trigliceridi, holesterol); spremembe telesne mase		hiponatremija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokaliemija ⁽¹⁾
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in poslabšanje vseh simptomov)	dezorientiranost (in poslabšanje vseh simptomov)	halucinacije; zmedenost (predvsem pri bolnikih s predispozicijami, pa tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni)
Bolezni živčevja		glavobol; omotica	motnje okušanja		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida/zamegljen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska; navzea/bruhanje; napenjanje v trebuhu; zaprtost; suha usta; bolečine in nelagodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane vrednosti jetrnih encimov (transaminaz; γ -GT)	povečanje bilirubina		poškodba jetrnih celic; zlatenica; odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj/eksantem/i zbruh; pruritus	koprivnica, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; multiformni eritem; preobčutljivost na svetlobo; subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4); reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija; mialgija		mišični krči ⁽²⁾
Bolezni sečil					intersticijski nefritis (z morebitnim napredovanjem do ledvične odpovedi)

Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost in slabo počutje	povečanje telesne temperature; periferni edem		

¹. hipokalcemija in/ali hipokaliemija je lahko povezana s pojavom hipomagneziemije (glejte poglavje 4.4)

². mišični krči kot posledica elektrolitskih motenj

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.

Sistemske odmerke do 240 mg, dane intravensko v 2 minutah, so bolniki dobro prenašali.

Ker se pantoprazol obsežno veže na beljakovine, se ga le malo dializira.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni mogoče priporočiti posebnih načinov zdravljenja, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci protonske črpalke

Oznaka ATC: A02BC02

Mehanizem delovanja

Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu s specifičnim zaviranjem protonske črpalke parietalnih celic.

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko pretvori v kislinskih kanalčkih parietalnih celic, kjer zavira encim H^+, K^+ -ATP-azo, to je končna stopnja pri tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od velikosti odmerka in vpliva tako na primarno kot na spodbujeno izločanje želodčne kisline. Pri večini bolnikov pride do prenehanja simptomov v dveh tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 zdravljenje s pantoprazolom povzroči zmanjšanje kislosti v želodcu in s tem poveča raven gastrina sorazmerno z zmanjšanjem kislosti. Povečanje koncentracije gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnega receptorja, lahko snov vpliva na izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Učinek je enak ne glede na to, ali se zdravilo daje peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina na tešče, se po jemanju pantoprazola povečajo. Pri kratkotrajni uporabi zdravila v večini primerov ne presežejo zgornje meje normalnih vrednosti. Med dolgotrajnim zdravljenjem se ravni gastrina v večini primerov podvojijo. Do prevelikega povečanja pa pride samo v posameznih primerih. Posledično se med dolgotrajnim zdravljenjem v majhnem številu primerov pojavi blago do zmerno povečanje števila posebnih endokrinih celic v želodcu (enostavna do adenomatoidna hiperplazija). Vendar pa, sodeč po do sedaj opravljenih študijah, pojava karcinoidnih prekursorjev (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, ki so jih opazili v raziskavah pri živalih, pri ljudeh niso opazili.

Glede na rezultate študij pri živalih vpliva na endokrine parametre ščitnice pri dolgotrajnem zdravljenju s pantoprazolom, daljšem od enega leta, ni mogoče popolnoma izključiti.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pantoprazol se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi že po enem samem 40 mg peroralnem odmerku. V povprečju so največje plazemske koncentracije približno 2 - 3 µg/ml dosežene v približno 2,5 urah po uporabi odmerka, te vrednosti pa ostanejo nespremenjene tudi po večkratnem dajanju.

Farmakokinetika se ne spreminja po enkratnem ali večkratnem dajanju. Pri odmerkih pantoprazola v območju od 10 do 80 mg je plazemska kinetika linearna, tako pri peroralnem kot tudi pri intravenskem dajanju.

Ugotovili so, da absolutna biološka uporabnost pri tabletah znaša približno 77 %. Sočasen vnos hrane ne vpliva na AUC, na največjo koncentracijo v serumu in s tem na biološko uporabnost. Pri sočasnem uživanju hrane se poveča samo variabilnost začetka njegovega učinkovanja.

Porazdelitev

Obseg vezave pantoprazola na serumske beljakovine znaša približno 98 %. Porazdelitveni volumen znaša približno 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Učinkovina se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19 s kasnejšo sulfatno konjugacijo, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas znaša približno eno uro, očistek pa je približno 0,1 l/h/kg. Bil je nekaj primerov bolnikov, pri katerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalke parietalnih celic končni razpolovni čas ni v sorazmerju z njegovim veliko dlje trajajočim delovanjem (zaviranje izločanja kisline).

Najpomembnejši način izločanja presnovkov pantoprazola je preko ledvic (okrog 80 %), preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek tako v serumu kot v urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni dosti daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Posebne skupine bolnikov

Slabi metabolizatorji

Približno 3 % evropske populacije nima delujočega encima CYP2C19, in so t.i. počasni presnavljalci. Pri teh posameznikih se presnova pantoprazola verjetno presnavlja predvsem s CYP3A4. Po enkratnem odmerku 40 mg pantoprazola je bila povprečna površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v času približno 6-krat večja pri slabih presnavljalcih kot pri posameznikih, ki imajo delujoč encim CYP2C19 (hitri presnavljalci). Povprečne najvišje plazemske koncentracije so se povečale za približno 60 %. Ta odkritja nimajo nobenih posledic na odmerjanje pantoprazola.

Okvara ledvic

Kadar se pantoprazol daje bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (vključno z bolniki na dializi), odmerka ni treba zmanjšati. Tako kot pri zdravih osebah je razpolovni čas pantoprazola kratek. Dializirajo se samo zelo majhne količine pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek zmerno podaljšan razpolovni čas (2-3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do kopičenja.

Okvara jeter

Čeprav se je pri bolnikih z jetrno cirozo (razreda A in B po *Childu*) razpolovni čas podaljšal na vrednost med 7 in 9 ur, vrednosti AUC pa so se povečale za faktor 5 do 7, se je največja koncentracija v serumu komaj opazno povečala s faktorjem 1,5 v primerjavi z zdravimi osebami.

Starostniki

Tudi rahlo povečanje AUC in C_{max} , ki so ga opazili pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mladimi, ni klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Pri enkratnih odmerkih 20 ali 40 mg pantoprazola pri otrocih v starosti 5-16 let sta bila AUC in C_{max} v območju vrednosti, ki ustreza vrednosti pri odraslih.

Po enkratnih i.v. odmerkih 0,8 ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih v starosti 2-16 let ni bilo statistično pomembne povezave med očistkom pantoprazola ter starostjo ali telesno maso. AUC in volumen distribucije sta bila skladna s podatki za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so v dve leti trajajočih študijah kancerogenosti ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so v predželodcu podgan našli skvamozne celične papilome. Mehanizem, ki privede do nastanka rakavih tvorbov v želodcu s substituiranimi benzimidazoli, so natančno preučili in zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno povečane ravni gastrina v serumu, do katerih pride pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki.

V dve leti trajajočih študijah pri glodavcih so pri podganah in mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi obsežnega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

Pri skupini podgan, ki so dobivale največje odmerke (200 mg/kg), so opazili rahlo povečanje števila neoplastičnih sprememb v ščitnici. Pojav teh neoplazem je povezan s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker je zdravilni odmerek pri človeku majhen, ni pričakovati nobenih neželenih učinkov na ščitnici.

V peri-postnatalni reproduktivni študiji na podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti (C_{max}), ki je približno 2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh, opaženi znaki toksičnosti za potomce (umrljivost, nižja povprečna telesna masa, nižji povprečni prirast telesne mase in slabša rast kosti). Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti podobni v vseh skupinah, trend prirastka telesne mase pa je po obdobju brez zdravlila nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri dojenih podganjih mladičih (do 21 dni starosti), kar glede na oceno pri

ljudeh ustreza otrokom do dveh let. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasen. Pri predhodni peri-postnatalni študiji pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih, 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom 5 mg/kg v tej študiji, ni bilo pojava neželenih učinkov.

Preiskave niso odkrile nobenih dokazov za zmanjšano plodnost ali teratogene učinke.

Prehajanje preko placente so raziskovali na podganah in ugotovili, da se povečuje s trajanjem brejosti. Posledica tega je, da je malo pred kotitvijo koncentracija pantoprazola v plodu povečana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev hidrogenfosfat
 manitol (E421)
 mikrokristalna celuloza
 premrežen natrijev karmelozat
 magnezijev stearat
 hipromeloza
 trietilcitrat
 natrijev karboksimetilškrob

Filmska obloga:

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer (1:1)
 trietilcitrat
 rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot:

3 leta

HDPE vsebnik:

Pred odprtjem: 3 leta.

Po prvem odprtju: 60 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA-Al-PVC/Al pretisni omot – pakiran v pakiranjih s po 7, 14, 15, 28, 30, 50x1, 56, 90, 98, 100 in 120 tabletami.

HDPE vsebnik (s polipropilensko zaporko, varna za otroke, s predelkom s sušilnim sredstvom) - pakiran v škatlah po 28, 50, 56 in 100 (50x2) tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01223/014-027, 029

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 01. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 11. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 1. 2022