

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Nolpaza 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 40 mg pantoprazola v obliki 45,10 mg natrijevega pantoprazolata seskvihidrata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 36 mg sorbitola (E420) in 4,73 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Tablete so svetlo rjavkasto rumene barve, rahlo izbočene, ovalne, filmsko obložene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in mladostniki stari 12 let ali več

- Refluksni ezofagitis

Odrasli

- V kombinaciji z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem za eradikacijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri bolnikih z razjedami, ki so povezane s *H. pylori*
- Razjede na želodcu in dvanajstniku
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki stari 12 let ali več

Refluksni ezofagitis

Ena gastrorezistentna tableta Nolpaza 40 mg na dan. V posameznih primerih se lahko odmerek podvoji (povečanje na 2 gastrorezistentni tableti Nolpaza 40 mg na dan), predvsem če ni bilo odgovora na drugo zdravljenje. Običajno je potrebno 4-tedensko zdravljenje za ozdravljenje refluksnega ezofagitisa. Če to ne zadošča, bo ozdravitev večinoma dosežena v naslednjih 4 tednih.

Odrasli

Eradikacija *H. pylori* v kombinaciji z dvema ustreznima antibiotikoma

Pri bolnikih z razjedami želodca in dvanajstnika, ki so *H. pylori* pozitivni, je treba s kombiniranim zdravljenjem doseči eradikacijo bakterije. Upoštevati je potrebno uradne lokalne smernice (npr. nacionalna priporočila) glede odpornosti bakterij in primerno uporabo in predpisovanje antibiotikov.

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za eradikacijo *H. pylori* so priporočene naslednje kombinacije (odvisno od rezistence):

- a) dvakrat na dan po eno gastrorezistentno tableto Nolpaza 40 mg
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksisilina
+ dvakrat na dan 500 mg klaritromicina
- b) dvakrat na dan po eno gastrorezistentno tableto Nolpaza 40 mg
+ dvakrat na dan 400–500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)
+ dvakrat na dan 250–500 mg klaritromicina
- c) dvakrat na dan po eno gastrorezistentno tableto Nolpaza 40 mg
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksisilina
+ dvakrat na dan 400–500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)

Pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo okužbe s *H. pylori* je treba vzeti drugo tableto zdravila Nolpaza 1 uro pred večernim obrokom. Kombinirano zdravljenje običajno traja 7 dni. Lahko ga podaljšamo za nadaljnjih 7 dni, s skupnim trajanjem največ 14 dni. Če je potrebno nadaljnje zdravljenje za ozdravitev razjed, je priporočen pantoprazol v odmerkih za zdravljenje razjed na želodcu in dvanajstniku.

Če kombinirano zdravljenje ni potrebno, npr. če bolnik ni okužen z *H. pylori*, so za monoterapijo z zdravilom Nolpaza priporočeni naslednji odmerki:

Zdravljenje razjede na želodcu

Ena gastrorezistentna tableta Nolpaza 40 mg na dan. V posameznih primerih se lahko odmerek podvoji (povečanje na 2 gastrorezistentni tableti Nolpaza 40 mg na dan), predvsem kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Običajno je potrebno 4-tedensko zdravljenje za ozdravljenje razjed na želodcu. Če to ne zadošča, bo ozdravitev večinoma dosežena v naslednjih 4 tednih.

Zdravljenje razjede na dvanajstniku

Ena gastrorezistentna tableta Nolpaza 40 mg na dan. V posameznih primerih se lahko odmerek podvoji (povečanje na 2 gastrorezistentni tableti Nolpaza 40 mg na dan), predvsem kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Običajno je potrebno 2-tedensko zdravljenje za ozdravljenje razjed na dvanajstniku. Če to ne zadošča, bo ozdravitev večinoma dosežena v naslednjih 2 tednih.

Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

Pri dolgotrajnem zdravljenju Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline je začetni odmerek 80 mg pantoprazola (2 gastrorezistentni tableti Nolpaza 40 mg) na dan. Kasneje lahko odmerke po potrebi postopno povečujemo ali zmanjšujemo glede na meritve izločanja želodčne kisline. Pri dnevnih odmerkih nad 80 mg pantoprazola je treba odmerek razdeliti in ga zaužiti v dveh odmerkih. Začasno lahko odmerek pantoprazola povečamo tudi nad 160 mg, vendar jemanje tako velikih odmerkov ne sme trajati dlje, kot je potrebno za uravnavanje izločanja kisline. Trajanje zdravljenja Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj s povečanim izločanjem kisline ni časovno omejeno in ga je treba prilagoditi kliničnim potrebam.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola (1 tableta po 20 mg pantoprazola). Bolniki z zmerno do hudo disfunkcijo jeter ne smejo jemati zdravila Nolpaza v kombinaciji z antibiotiki za eradikacijo *H. pylori*, ker še ni dovolj razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Nolpaza 40 mg gastrorezistentne tablete pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ne smejo jemati zdravila Nolpaza v kombinaciji z antibiotiki za eradikacijo

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

H. pylori, ker še ni dovolj razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Nolpaza 40 mg gastrorezistentne tablete pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov.

Starostniki

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Nolpaza pri otrocih mlajših od 12 let ni priporočljiva.

Način uporabe

Tablete se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Treba jih je 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 ali na zdravila uporabljena v kombiniranem zdravljenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter moramo pri zdravljenju s pantoprazolom, posebno pri dolgotrajnem zdravljenju, redno spremljati jetrne encime. V primeru povečanja jetrnih encimov zdravljenje prekinemo (glejte poglavje 4.2).

Kombinirano zdravljenje

Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti preostalih uporabljenih zdravil.

Maligna neoplazma želodca

Zdravljenje s pantoprazolom lahko zakrije simptome maligne neoplazme želodca in prepreči pravočasno diagnosticiranje. Ob pojavu kateregakoli alarmantnega simptoma (npr. znatne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) ali v primeru suspektne ali prisotne želodčne razjede je treba izključiti malignom, saj zdravljenje s pantoprazolom lahko ublaži simptome in s tem povzroči zakasnitev diagnoze.

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne minejo, pridejo v poštev nadaljnje preiskave.

Sočasna uporaba z zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Vpliv na absorpcijo vitamina B₁₂

Pri bolnikih z Zollinger-Ellisonovim sindromom in drugimi stanji povečanega izločanja želodčne kisline, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje, lahko pantoprazol kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (ciankobalamin) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B₁₂ (ciankobalamina) ali če so se pojavili značilni klinični simptomi.

Dolgotrajno zdravljenje

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

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bakterijske okužbe prebavil

Zdravljenje z zdravilom Nolpaza lahko rahlo zveča tveganje za nastanek okužb prebavil z bakterijami, kot sta *Salmonella*, *Campylobacter* in *C. difficile*.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravijo vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je treba razmisliti o merjenju koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in nato občasno med zdravljenjem.

Zlom kolka, zapestja ali hrbtenice

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), lahko rahlo povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja ali hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali če obstajajo drugi znani dejavniki tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10 do 40 % povečajo skupno tveganje za zlom. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine 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 artralgija, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nolpaza. 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 Nolpaza (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.

Sorbitol (E420)

To zdravilo vsebuje 36 mg sorbitola v eni tableti, kar je enako 0,48 mg/kg telesne mase (pri povprečni telesni masi 75 kg). Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s pH odvisno farmakokinetiko absorpcije

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zaradi izrazitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol znatno vpliva na absorpcijo peroralnih zdravil, katerih biološka razpoložljivost je odvisna od pH vrednosti želodčnega soka, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, in druga zdravila, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kisle pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Če je kombinacija zaviralcev proteaze virusa HIV z zaviralcem protonske črpalke po presoji neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje (npr. virusnega bremena). Odmerek 20 mg pantoprazola na dan naj ne bo presežen. Odmerek zaviralca proteaze virusa HIV bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ali varfarin)

Pri sočasni uporabi pantoprazola in varfarina ali fenprokumona vplivov na farmakokinetiko varfarina in fenprokumona ali vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*) niso opazili. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci protonske črpalke in varfarinom ali fenprokumonom, poročali o povečanju vrednosti INR in podaljšanju protrombinskega časa. Povečanje vrednosti INR in podaljšanje protrombinskega časa lahko povzroči nenormalno krvavitev in celo smrt. Bolnike, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bo morda treba nadzirati glede povečanja vrednosti INR in podaljšanja protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju vrednosti metotreksata. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata, npr. pri zdravljenju raka ali psoriaze, bo morda treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom.

Druge raziskave o interakcijah

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

Raziskave o interakcijah drugih zdravil, ki se presnavljajo po istih poteh, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično zaznavnih interakcij.

Interakcij med pantoprazolom in drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo s pomočjo istega encimskega sistema, ni mogoče izključiti.

Rezultati številnih raziskav o medsebojnem delovanju so pokazali, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. kofein, teofilin), CYP2C19 (npr. piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D26 (npr. metropolol) ali CYP2E1 (npr. etanol) in da ne vpliva na absorpcijo digoksina, ki je povezana s p-glikoproteinom.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

Naredili so raziskave medsebojnega delovanja ob sočasnem dajanju pantoprazola in ustreznega antibiotika (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Klinično pomembnih interakcij niso odkrili.

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, verjetno lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki pantoprazola ali bolnikih z okvaro jeter, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjšajo plazemske koncentracije zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo preko teh encimskih sistemov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost zdravila Nolpaza. Raziskave na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Nolpaza bolje izogibati.

Dojenje

Raziskave na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko, prejeta pa so bila poročila o izločanju v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja oziroma o nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nolpaza mora temeljiti na primerjavi koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Nolpaza za žensko.

Plodnost

Raziskave na živalih niso pokazale zmanjšanja plodnost po dajanju pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nolpaza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavijo se lahko neželeni učinki kot so vrtoglavica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če jih bolniki opazijo, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželene učinke lahko pričakujemo pri 5 % bolnikov.

V naslednji tabeli so neželeni učinki razvrščeni po naslednji klasifikaciji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Za vse neželene učinke, o katerih so poročali v obdobju po trženju, ni možno določiti pogostnosti in so zato omenjeni pod "neznana" pogostnost.

V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih raziskavah in poročilih o izkušnjah po trženju

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Organski sistemi					
Bolezni krvi in limfatičnega			agranulocitoza	trombocitopenija; levkopenija; pancitopenija	

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost \ Organski sistemi	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
sistema					
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemija in povišani lipidi (trigliceridi, holesterol); spremembe telesne mase		hiponatriemija; hipomagneziemija (<i>glejte poglavje 4.4</i>); hipokalcemija ¹ ; hipokaliemija ¹
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	neorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije; zmedenost, (predvsem pri bolnikih s predispozicijami pa tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni)
Bolezni živčevja		glavobol; vrtoglavica	motnje okušanja		parestezije
Očesne bolezni			motnje vida/ nejasen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska; slabost/bruhanje; napihovanje in napenjanje v trebuhu; zaprtje; suha usta; bolečine in neugodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povišani jetrni encimi (transaminaze, γ -GT)	povišan bilirubin		poškodba jeter; zlatenica; odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		kožni osip; izbruh izpuščaja; srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnson sindrom; Lyellova bolezen; multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kožni eritematozni lupus (<i>glejte poglavje</i>

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Organski sistemi					
					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					tubulointersticijski nefritis (TIN) (z možnim napredovanjem v odpoved ledvic)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija; utrujenost in slabo počutje	povišana telesna temperatura; periferni edem		

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

² Mišični krči kot posledica neravnovesja elektrolitov

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

Simptomi

Znaki prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.

Sistemsko izpostavljenost z odmerki do 240 mg dani intravensko v 2 minutah, so preiskovanci dobro prenašali.

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje

Pantoprazol je pretežno vezan na proteine, zato ga je težko dializirati.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja, ni nobenih posebnih priporočil za zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC02.

Mehanizem delovanja

Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu, s specifičnim delovanjem na protonsko črpalko parietalnih celic.

Pantoprazol se pretvori v svojo aktivno obliko v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira H^+, K^+ ATPazni encim, to je končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje tako na osnovno kot tudi na izzvano izločanje kisline. Pri večini bolnikov dosežemo izginotje simptomov v 2 tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 zdravljenje s pantoprazolom zmanjša kislost v želodcu in zato zviša gastrin sorazmerno znižanju kislosti. Zvišanje gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od celičnega receptorja, lahko zavira izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek je enak ne glede na to ali damo zdravilno učinkovino peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina se po pantoprazolu na prazen želodec zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje meje normale. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se nivoji gastrina večinoma podvojijo. Do izjemnega porasta pride samo v posameznih primerih. Kot posledica tega pride pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov do rahlega ali zmernega porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL) celic (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih raziskavah na ljudeh ni nikoli prišlo do tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih našli pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

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 poveča, vrne v referenčno območje.

Na osnovi raziskav na živalih ne moremo povsem izključiti možnosti, da dolgotrajno zdravljenje s pantoprazolom (daljše od 1 leta) ne povzroči sprememb v hormonskih vrednosti ščitnice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pantoprazol se hitro absorbira in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi že po enkratnem 40 mg peroralnem odmerku. V povprečju dosežemo maksimalno plazemsko koncentracijo 2–3 $\mu\text{g/ml}$ v 2,5 urah po zaužitju. Te vrednosti ostanejo nespremenjene tudi po večkratnem jemanju.

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

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Absolutna biološka razpoložljivost pri tabletah je okrog 77 %. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na AUC, na maksimalno koncentracijo v serumu in na biološko razpoložljivost, spremeni se samo začetek njegovega delovanja.

Porazdelitev

Vezava pantoprazola na serumske beljakovine je okrog 98-odstotna. Volumen porazdelitve je okrog 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas je približno 1 ura, očistek pa okrog 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko parietalnih celic razpolovni čas ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranje izločanja kisline). Glavna pot izločanja njegovih presnovkov je prek ledvic (okrog 80 %), preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek v serumu in v urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (okrog 1,5 ure) ni dosti daljši od pantoprazolovega.

Posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima delujočega encima CYP2C19 in jih imenujemo šibki presnavljalci. Pri teh posameznikih se metabolizem pantoprazola verjetno katalizira predvsem prek CYP3A4. Po vnosu enkratnega odmerka 40 mg pantoprazola je bila pri šibkih presnavljalcih povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa približno 6-krat večja kot pri osebah z delujočim encimom CYP2C19 (močni presnavljalci). Povprečne vrednosti maksimalnih koncentracij v plazmi so se povečale za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na način odmerjanja pantoprazola.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo (tudi pri dializnih bolnikih) odmerka pantoprazola ni treba zmanjšati. Kot pri zdravih osebah je njegov razpolovni čas 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 ne pride do akumulacije.

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno cirozo (razreda A in B po Childu) se je razpolovni čas podaljšal na 7–9 ur, AUC vrednosti so narasle s faktorjem 5–7, najvišja plazemska koncentracija pa s faktorjem 1,5 v primerjavi z zdravimi osebami.

Starostniki

Pri starejših prostovoljcih so v primerjavi z mladimi prav tako opazili rahel porast AUC in C_{max} , vendar zvišanje klinično ni bilo pomembno.

Pediatrična populacija

Po enkratnih peroralnih odmerkih 20 mg ali 40 mg pantoprazola pri otrocih v starosti 5–16 let sta bila površina pod krivuljo (AUC) in C_{max} v območju vrednosti, ki ustreza vrednosti 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 in starostjo ali maso. AUC in volumen distribucije sta bila skladna s podatki za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

PI_Text054122_1	- Updated:	Page 10 of 12
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Predklinični podatki na osnovi klasičnih raziskav farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponovljenih odmerkih in genotoksičnosti ne odkrivajo nobenega posebnega tveganja pri človeku.

Pri podganah so v dvoletnih karcinogenetskih raziskavah ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so v predželodcu podgan odkrili skvamozne celične papilome. Mehanizem, ki privede do nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzimidazoli so natančno preučili in zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno povišan serumski gastrin, ki je posledica kroničnega zdravljenja z visokimi odmerki. V dvoletnih raziskavah so pri podganah in mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi močno povečanega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

Rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici so opazili pri skupini podgan, ki so v dvoletni raziskavi dobivale največje odmerke (200 mg/kg) pantoprazola. Pojavnost teh neoplazem je povezana s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku nizki, na ščitnici ni pričakovati neželenih učinkov.

V peri-postnatalni reproduktivni študiji na podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti (Cmax), 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 zdravila 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. Raziskave niso odkrile motnje fertilitnosti ali teratogenih učinkov.

Prehajanje skozi placento so raziskovali na podganah in ugotovili, da narašča s trajanjem brejosti. Rezultat je zvišana koncentracija pantoprazola v plodu malo pred porodom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)
krospovidon (E1202)
natrijev karbonat
sorbitol (E420)
kalcijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
povidon (E1201)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
30-odstotna disperzija kopolimera (1:1) metakrilne kisline in etilakrilata
natrijev lavrilsulfat
polisorbat 80 (E433)
makrogol 6000
smukec (E553b)

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 14 gastrorezistentnih tablet (1 pretisni omot po 14 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 gastrorezistentnih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 gastrorezistentnih tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 56 gastrorezistentnih tablet (4 pretisni omoti po 14 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 60 gastrorezistentnih tablet (4 pretisni omoti po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 84 gastrorezistentnih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 gastrorezistentnih tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/07/01122/006-010

H/07/01122/014, 016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 12. 2023