

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tectiam 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 40 mg pantoprazola (v obliki hemimagnezijevega monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Rumena, okrogla, obojstransko izbočena, filmsko obložena tableta s premerom od 7,2 do 7,5 mm in rjavo oznako "40" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba zdravila Tectiam 40 mg je indicirana:

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši:

- reflukсни ezofagitis.

Odrasli:

- reflukсни ezofagitis.
- razjede želodca in dvanajstnika.
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja patološke hipersekrecije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več:

Reflukсни ezofagitis

Priporočeni odmerek zdravila Tectiam je ena 40-mg tableta na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na dve 40-mg tableti zdravila Tectiam na dan), še posebej, če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje refluksnega ezofagitisa običajno traja 4 tedne. Če to ne zadošča, je ozdravitev običajno dosežena v naslednjih 4 tednih.

Odrasli:

Zdravljenje želodčne razjede

Priporočeni odmerek zdravila Tectiam je ena 40-mg tableta na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na dve 40-mg tableti zdravila Tectiam na dan), še posebej, če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje želodčne razjede običajno traja 4 tedne. Če to ne zadošča, je ozdravitev običajno dosežena v naslednjih 4 tednih.

Zdravljenje razjede dvanajstnika

Priporočeni odmerek zdravila Tectiam je ena 40-mg tableta na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na dve 40-mg tableti zdravila Tectiam na dan), še posebej, če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje razjede dvanajstnika običajno traja 2 tedna. Če 2-tedensko zdravljenje ne zadošča, je ozdravitev skoraj v vseh primerih dosežena v naslednjih 2 tednih.

Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja patološke hipersekrecije

Dolgotrajno zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj patološke hipersekrecije je treba uvesti v dnevni odmerek 80 mg (dve 40-mg tableti zdravila Tectiam). Kasneje se odmerek po potrebi lahko titrira navzgor ali navzdol na osnovi rezultatov meritev izločanja želodčne kisline. Odmerke, večje od 80 mg na dan, je treba razdeliti na dva deljena dnevna odmerka dvakrat na dan. Odmerek se začasno lahko poveča nad 160 mg pantoprazola, vendar pa zdravljenje s takšnim odmerkom ne sme trajati dlje kot je potrebno za ustrezno uravnavanje kisline. Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj patološke hipersekrecije časovno ni omejeno, vendar pa je trajanje zdravljenja treba prilagoditi kliničnim potrebam.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek pantoprazola ne sme biti večji od 20 mg. Uporaba zdravila Tectiam 40 mg pri tej skupini bolnikov tako ni priporočljiva. Bolnike s hudo okvaro jeter se lahko zdravi s pantoprazolom v obliki natrijeve soli v odmerku 20 mg na dan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Tectiam 40 mg pri otrocih, mlajših od 12 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti. Bolnik mora tableto pogoltniti celo skupaj z vodo 1 uro pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno 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).

Pojav alarmantnih simptomov

V primeru pojava katerega koli alarmantnega simptoma (npr. znatna nenamerna izguba telesne mase, ponavljajoče se bruhanje, disfagija, hematemeza, anemija ali melena) in v primeru želodčne razjede ali suma nanjo je treba izključiti maligno obolenje, saj zdravljenje s pantoprazolom lahko ublaži simptome takšnega obolenja in prepreči pravočasno diagnosticiranje.

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne minejo, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah.

Sočasna uporaba z atazanavirjem

Sočasna uporaba atazanavirja in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je zdravljenje z atazanavirjem v kombinaciji z zaviralcem protonske črpalke po presoji zdravnika nujno potrebno, priporočamo skrben klinični nadzor (npr. virusno breme) in povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg v kombinaciji s 100 mg ritonavirja. Odmerek pantoprazola ne sme biti večji od 20 mg na dan. Odmerek je zato treba zmanjšati na 1 tableto (40 mg pantoprazola) vsak drugi dan.

Vpliv na absorpcijo vitamina B12

Pri bolnikih z Zollinger-Ellisonovim sindromom in drugimi stanji patološke hipersekrecije, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje, lahko pantoprazol, tako kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zaradi hipoklorhidrije ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 oziroma bolnikov, pri katerih se pojavijo zadevni klinični simptomi.

Dolgotrajno zdravljenje

V primeru dolgotrajnega zdravljenja, še posebej, če zdravljenje presega obdobje 1 leta, je treba bolnike redno nadzirati.

Bakterijske okužbe prebavil

Kot vsi zaviralci protonske črpalke lahko tudi pantoprazol poveča število bakterij, ki so normalno prisotne v zgornjem delu prebavnega trakta. Pri zdravljenju z zdravilom Tectiam se lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* ali *C. difficile*.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravili najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o pojavu hude hipomagneziemije. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, vendar pa je njihov začetek lahko pritažen in se jih zato lahko spregleda. Pri večini prizadetih bolnikov se hipomagneziemija izboljša po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, pri katerih se predvideva dolgotrajno zdravljenje, ali bolnikih, ki jemljejo zaviralca protonske črpalke skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o meritvah vrednosti magnezija pred uvedbo zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonске črpalke, še posebej, če se jih uporablja v velikih odmerkih in dlje časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali ob prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke celokupno tveganje za zlome povečajo za od 10 do 40 %. To povečanje je deloma lahko tudi posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolnike s tveganjem za osteoporozo je treba zdraviti v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa je treba tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli s pantoprazolom v obliki natrijeve soli.

Vsebnost magnezija v 40-mg tableti je zanemarljivo majhna in veliko manjša od vsebnosti magnezija v hrani ali prehranskih dopolnilih. Pri uporabi pantoprazola v obliki magnezijeve soli ne pričakujemo, da bi se interakcije z drugimi zdravili razlikovale od interakcij pri uporabi pantoprazola v obliki natrijeve soli.

Vpliv pantoprazola na absorpcijo drugih zdravil

Zaradi izrazitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol zmanjša absorpcijo zdravil, katerih biološka uporabnost je odvisna od pH vrednosti želodčnega soka, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itraconazol, posakonazol, in druga zdravila, kot je erlotinib.

Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (atazanavir)

Pri sočasni uporabi zaviralcev protonске črpalke in atazanavirja ali drugih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV, katerih absorpcija je odvisna od pH vrednosti, se biološka uporabnost zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV lahko znatno zmanjša, kar lahko vpliva na učinkovitost teh zdravil. Sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke in atazanavirja zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ali varfarin)

V kliničnih farmakokinetičnih študijah pri sočasni uporabi fenprokumona ali varfarina sicer niso opazili medsebojnega delovanja, vendar pa so med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet pri sočasni uporabi zabeležili nekaj posameznih primerov sprememb vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*). Pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulansi (npr. fenprokumon ali varfarin), je po uvedbi ali zaključku zdravljenja s pantoprazolom ali v primeru njegove neredne uporabe priporočljivo spremljati vrednosti protrombinskega časa/INR.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pri sočasni uporabi visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonске črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju vrednosti metotreksata. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata, npr. pri zdravljenju raka ali psoriaze, bo zdravljenje s pantoprazolom morda treba začasno prekiniti.

Pantoprazol se dobro presnavlja v jetrih preko 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 prav tako presnavljajo po teh poteh, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij.

Rezultati iz različnih študij medsebojnega delovanja kažejo, da pantoprazol v obliki natrijeve soli ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot sta kofein in teofilin), CYP2C9 (kot so piroksikam, diklofenak in naproksen), CYP2D6 (kot je metoprolol), CYP2E1 (kot je etanol), prav tako pa ne vpliva na s p-glikoproteinom pogojeno absorpcijo digoksina.

Pri sočasnem jemanju antacidov medsebojnega delovanja niso zasledili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

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

Zdravila Tectiam ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko, vendar pa so o njem poročali. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tectiam, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale, da bi pantoprazol vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Tectiam nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar pa se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V tem primeru bolniki ne smejo voziti vozil ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost pantoprazola v obliki magnezijeve soli v odmerkih 40 in 80 mg so ovrednotili v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so se zdravili do 8 tednov. V teh kliničnih študijah so bili neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s pantoprazolom v obliki magnezijeve soli večinoma blagi do zmerni, njihova celokupna pojavnost pa je bila podobna kot pri uporabi pantoprazola v obliki natrijeve soli. Rezultati kažejo, da je varnostni profil pantoprazola v obliki magnezijeve soli enak varnostnemu profilu pantoprazola v obliki natrijeve soli (40 mg), zato med obema solema ne pričakujemo razlik v neželenih učinkih. To potrjujejo tudi izkušnje z uporabo pantoprazola v obliki magnezijeve soli po pridobitvi dovoljenja za promet.

Pojav neželenih učinkov se lahko pričakuje pri približno 5 % zdravljenih bolnikov. Najpogosteje zabeležena neželena učinka sta bila driska in glavobol. Oba sta se pojavila pri približno 1 % bolnikov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V tabeli v nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi pantoprazola v kliničnih študijah in med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, ni bilo mogoče določiti, zato so le-ti navedeni v kategoriji pogostnosti "neznana".

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih preskušanjih in med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Pogostnost	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Organski sistem				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		agranulocitoza	trombocitopenija, levkopenija, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemije in zvišana vrednost lipidov (trigliceridi, holesterol), spremembe telesne mase		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije, zmedenost (predvsem pri bolnikih s predispozicijo in tudi poslabšanje teh simptomov, če so že prisotni)
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	motnje okušanja		
Očesne bolezni		motnje vida / zamegljen vid		
Bolezni prebavil	driska, navzea / bruhanje, napihovanje in napenjanje v trebuhu, zaprtost, suha usta, bolečina in neugodje v trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana vrednost jetrnih encimov (aminotransferaze, γ -GT)	zvišana vrednost bilirubina		okvara jeter, zlatenica, odpoved jeter

Pogostnost / Organski sistem	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj / eksantem / erupcije, srbenje	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivnost, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zlomi kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija, mialgija		
Bolezni sečil				intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk		ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost in splošno slabo počutje	zvišana telesna temperatura, periferni edem		

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:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.

Sistemska izpostavljenost pri odmerkih do 240 mg pantoprazola v obliki natrijeve soli, apliciranih intravensko v 2 minutah, so preiskovanci dobro prenašali.

Pantoprazol je pretežno vezan na proteine, zato se ga težko odstrani z dializo.

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

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 kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira H⁺, K⁺-ATP-azni encim, to je končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje tako na bazalno kot tudi stimulirano izločanje kisline. Simptomi pri večini bolnikov izzvenijo v 2 tednih. Kot drugi zaviralci protonske črpalke in antagonisti histaminskih receptorjev H₂ tudi pantoprazol zmanjša kislost v želodcu in posledično sorazmerno z znižanjem kislosti zviša vrednost gastrina. Zvišanje vrednosti gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od celičnega receptorja, lahko zavira izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi učinkovinami (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek je enak ne glede na to, ali se zdravilo uporablja peroralno ali intravensko.

Vrednosti gastrina, izmerjene na tešče, se po uporabi pantoprazola zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo normalne zgornje meje. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se vrednosti gastrina v večini primerov podvojijo. Do prekomernega povečanja pride le v posameznih primerih. Posledično pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov pride do rahlega ali zmernega porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL) celic (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih študijah pri ljudeh niso opazili tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih ugotovili pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

Pri dolgotrajnem zdravljenju s pantoprazolom, ki presega obdobje enega leta, ne moremo popolnoma izključiti vpliva na endokrine parametre ščitnice, ki so ga ugotovili pri študijah na živalih.

Farmakodinamični učinki

Podatki farmakodinamičnega preskušanja pri bolnikih z gastroezofagealno reflukšno boleznijo kažejo, da je pri uporabi 40-mg tablet pantoprazola v obliki magnezijeve soli vpliv na 24-urno zaviranje izločanja kisline in pH vrednost želodčne vsebine podoben kot pri uporabi 40-mg tablet pantoprazola v obliki natrijeve soli. V tej randomizirani, dvojno slepi, intraindividualni navzkrižni študiji, izvedeni pri 79 bolnikih, je v podskupini bolnikov, negativnih na *H. pylori* (N = 58), srednji odstotek časa z želodčnim pH > 4 po 7 dneh zdravljenja s 40-mg tabletami pantoprazola v obliki magnezijeve soli znašal 32,3 %, pri zdravljenju s 40-mg tabletami pantoprazola v obliki natrijeve soli, pa 32,8 %. Pri bolnikih, pozitivnih na *H. pylori* (N = 20), je odstotek časa z želodčnim pH > 4 po 7 dneh zdravljenja s 40-mg tabletami pantoprazola v obliki magnezijeve soli znašal 68,7 %, pri zdravljenju s 40-mg tabletami pantoprazola v obliki natrijeve soli pa 70,6 %. Statistična analiza je pokazala farmakodinamično ekvivalenco med 40-mg odmerkom pantoprazola v obliki magnezijeve soli in 40-mg odmerkom pantoprazola v obliki natrijeve soli tako pri bolnikih, negativnih na *H. pylori*, kot bolnikih, pozitivnih na *H. pylori*.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost 40-mg odmerka pantoprazola v obliki magnezijeve soli pri bolnikih z gastroezofagealno reflukšno boleznijo so ovrednotili v 2 kliničnih študijah učinkovitosti.

S pantoprazolom v obliki magnezijeve soli v odmerku 40 mg enkrat na dan sta bili izvedeni dve klinični študiji 3. faze, ki sta vrednotili zdravljenje do 8 tednov. Zdravljeni bolniki so bili stari od 18 do 84 let, bolniki moškega in ženskega spola pa so bili skoraj enako porazdeljeni. V prvi študiji je bila okužba s *H. pylori* prisotna pri približno 25 % bolnikov, v drugi študiji pa pri skoraj 50 % bolnikov.

Prva dvojno slepa, randomizirana študija paralelnih skupin je primerjala uporabo 40-mg odmerka pantoprazola v obliki magnezijeve soli z uporabo 40-mg odmerka pantoprazola v obliki natrijeve soli pri 636 bolnikih z gastroezofagealno reflukšno boleznijo stopenj 1-3 (Savary-Millerjeva klasifikacija, modificirana po Siewertu). O endoskopsko potrjeni ozdravitvi refluksnega ezofagitisa po 8 tednih zdravljenja (primarni opazovani dogodek) so poročali pri 87,3 % bolnikov, ki so se zdravili s pantoprazolom v obliki magnezijeve soli, in 85,0 % bolnikov, ki so se zdravili s pantoprazolom v obliki natrijeve soli (populacija vseh vključenih bolnikov [ITT], neinferiornost potrjena). Po 4 tednih zdravljenja je v populaciji vseh vključenih bolnikov delež ozdravitve pri uporabi pantoprazola v obliki

magnezijske soli znašal 72,7 %, pri uporabi pantoprazola v obliki natrijske soli pa 66,2 %. To predstavlja statistično pomembno razliko. Deleži olajšanja gastrointestinalnih simptomov so bili na splošno visoki in se med zdravljenimi skupinami niso razlikovali.

Druga študija, izvedena pri 239 bolnikih z isto indikacijo, je prav tako pokazala primerljive rezultate pri deležih ozdravitve po 4 in 8 tednih zdravljenja s pantoprazolom v obliki magnezijeve soli v odmerku 40 mg enkrat na dan in pantoprazolom v obliki natrijske soli v odmerku 40 mg enkrat na dan, kar potrjuje druge rezultate.

V dveh študijah 3. faze je bil varnostni profil pantoprazola v obliki magnezijeve soli primerljiv z varnostnim profilom pantoprazola v obliki natrijske soli.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pantoprazol v obliki magnezijeve soli in pantoprazol v obliki natrijske soli nista bioekvivalentna v smislu vrednosti AUC in C_{max} v plazmi. Pri zdravih odraslih prostovoljcih moškega spola so kinetične študije, ki so primerjale obe soli, pokazale, da relativna vrednost AUC pri uporabi pantoprazola v obliki magnezijeve soli v primerjavi z uporabo pantoprazola v obliki natrijske soli znaša približno 93 %, in sicer tako po obroku kot na tešče. Vrednost C_{max} je pri uporabi pantoprazola v obliki magnezijeve soli manjša (približno 61-69 % vrednosti pri uporabi pantoprazola v obliki natrijske soli).

Absorpcija

Pantoprazol v obliki magnezijeve soli se po uporabi 40-mg obložene tablete hitro absorbira. Pri uporabi 40-mg peroralnega odmerka na tešče je srednja največja koncentracija, ki znaša približno 1,3 µg/ml, dosežena približno po 2,5 urah, pri uporabi na poln želodec pa je srednja največja koncentracija (1,4 µg/ml) dosežena približno po 6 urah. Vrednost AUC znaša približno 4 µg.h/ml. Uporaba pantoprazola v obliki natrijske soli skupaj s hrano ne vpliva na AUC, največjo koncentracijo v serumu in s tem biološko uporabnost. Pri sočasni uporabi hrane se poveča le variabilnost časovnega zamika.

Porazdelitev

Vezava pantoprazola na beljakovine v serumu je približno 98-odstotna. Volumen porazdelitve znaša približno 0,15 l/kg

Biotransformacija

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

Izločanje

Končni razpolovni čas znaša približno 1 uro, očistek pa je približno 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je bil čas izločanja daljši. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko znotraj parietalnih celic, razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim časom trajanja delovanja (zaviranje izločanja kisline).

Glavna pot izločanja presnovkov pantoprazola so ledvice (približno 80 %), preostanek se izloči z blatom. Glavni presnovek v serumu in v urinu je dezmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni veliko daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pantoprazola v obliki natrijske soli je linearna. Pri odmerkih od 10 do 80 mg se vrednosti AUC in C_{max} povečujeta sorazmerno z odmerkom, in sicer tako pri intravenski kot peroralni uporabi. Razpolovni čas izločanja, očistek in volumen porazdelitve niso odvisni od odmerka. Pri

ponavljajoči se intravenski ali peroralni uporabi je vrednost AUC pantoprazola podobna kot pri enkratnem odmerku.

Posebnosti pri bolnikih/posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima funkcionalnega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabe presnavljalce. Pri teh posameznikih presnovno pantoprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po enkratnem 40-mg odmerku pantoprazola v obliki natrijeve soli je bila pri slabih presnavljalcih povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa približno 6-krat večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobri presnavljalci). Srednje najvišje koncentracije v plazmi so bile večje za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na odmerjanje pantoprazola.

Starostniki

Pri uporabi 40-mg odmerka pantoprazola v obliki natrijeve soli so pri starostnikih v primerjavi z mlajšimi osebami poročali o rahlem porastu vrednosti AUC in C_{max} , vendar pa zvišanje klinično ni bilo pomembno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (vključno z bolniki na dializi) odmerka pantoprazola ni treba zmanjšati. Razpolovni čas pantoprazola je kratek, tako kot pri zdravih osebah. Pri dializi se odstranijo zelo majhne količine pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek nekoliko daljši razpolovni čas (od 2 do 3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato kopičenja ni.

Okvara jeter

Čeprav se pri uporabi 40-mg odmerka pantoprazola v obliki natrijeve soli pri bolnikih s cirozo jeter (razreda A in B po Child-Pughu), v primerjavi z zdravimi osebami, razpolovni čas podaljša na 7 oziroma 9 ur in vrednosti AUC zvišajo za faktor 5-7, se največja koncentracija v serumu komaj opazno zviša, in sicer za faktor 1,5.

Otroci

Pri uporabi pantoprazola v obliki natrijeve soli v obliki enkratnih peroralnih 20-mg in 40-mg odmerkov so se vrednosti AUC in C_{max} pri otrocih, starih od 5 do 16 let, gibale v razponu vrednosti pri odraslih.

Pri uporabi enkratnih intravenskih odmerkov 0,8 ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih, starih od 2 do 16 let, niso ugotovili pomembne povezave med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. Vrednost AUC in volumen porazdelitve sta bila v skladu s podatki pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predklinični študiji na podganah pri ponavljajočih se enakih odmerkih pantoprazola v obliki magnezijeve soli in pantoprazola v obliki natrijeve soli pri toksičnem odzivu niso odkrili niti kakovostnih niti količinskih razlik.

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

Pri podganah so v dvehletnih študijah karcinogenosti ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so v eni študiji odkrili ploščatocelične papilome v predželodcu podgan. Mehanizem nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzimidazoli so natančno preučili in zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno zvišano raven gastrina v serumu, ki se pojavi pri podganah med

kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki. V dvehletnih študijah pri glodavcih so pri podganah in pri mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, kar naj bi bila posledica močno povečanega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

V skupini podgan, ki so prejemale največje odmerke (200 mg/kg), so opazili rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici. Pojavnost teh novotvorb je povezana s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroči pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku nizki, ni pričakovati neželenih učinkov na ščitnico.

Pri študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri živalih so pri odmerkih, večjih od 5 mg/kg, opazili znake blage fetotoksičnosti.

Raziskave niso pokazale zmanjšanja plodnosti ali teratogenih učinkov.

Prehajanje skozi placento so raziskovali pri podganah in ugotovili, da se povečuje s trajanjem brejosti. Posledično se koncentracija pantoprazola v plodu neposredno pred rojstvom poveča.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

brezvodni natrijev karbonat
manitol (E421)
krospovidon tipa A
povidon K90
kalcijev stearat

Obloga

hipromeloza
povidon K25
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
propilenglikol
30-odstotna disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)
polisorbat 80
natrijev lavrilsulfat
trietilcitrat

Tiskarsko črnilo

šelak
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
koncentrirana raztopina amoniaka

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti

3 leta

Vsebniki za tablete

Pred prvim odprtjem: 3 leta

Po prvem odprtju: 100 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vsebniki za tablete

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polipropilena (PP)/kopolimera ciklo-olefina (COC)/polipropilena (PP) in aluminija, ki vsebujejo 7, 14 ali 30 gastrozistentnih tablet.

Vsebniki iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprti z navojno zaporko iz polietilena nizke gostote (LDPE) in varnostnim obročkom, ki vsebuje 60 ali 100 gastrozistentnih tablet.

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 zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Nemčija

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

5363-I-541/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.11.2013