

## 1. IME ZDRAVILA

Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

### Pomožne snovi

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 36,2 mg laktoza, tartrazin.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentna tableta  
Bledorumene do oker podolgovate obložene tablete

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

*Odrasli in mladostniki starejši od 12 let*

- refluksni ezofagitis

*Odrasli*

- eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaciji s primernim antibiotičnim zdravljenjem pri bolnikih s *H. pylori* povezanimi razjedami
- razjeda želodca in dvanajstnika
- sindrom Zollinger-Ellison in druga stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete se ne smejo žvečiti ali zdrobiti, treba jih je pogoltniti cele z nekaj vode 1 uro pred obrokom.

### Priporočeno odmerjanje

Odrasli in mladostniki starejši od 12 let

### Refluksni ezofagitis

Ena tableta zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete na dan), predvsem kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Za refluksni ezofagitis je navadno potrebno 4 tedensko zdravljenje. Če to ne zadošča, običajno dosežemo ozdravitev v naslednjih 4 tednih.

*Odrasli*

### Eradikacija *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 DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete

- + dvakrat na dan 1000 mg amoksicilina
- + dvakrat na dan 500 mg klaritromicina
  
- b) dvakrat na dan eno tableto zdravila Pantoprazol DiaMed 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 DiaMed 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 DiaMed 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 DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete priporočeni naslednji odmerki:

#### Zdravljenje razjede želodca

Ena tableta zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete na dan), predvsem kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Za razjedo želodca je navadno potrebno 4 tedensko zdravljenje. Če to ne zadošča, običajno dosežemo ozdravitev v naslednjih 4 tednih.

#### Zdravljenje razjede dvanajstnika

Ena tableta zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete na dan), predvsem kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Razjeda dvanajstnika se na splošno pozdravi v 2 tednih. Če dvotedensko zdravljenje ne zadošča, dosežemo ozdravitev v večini primerov v naslednjih 2 tednih.

#### Sindrom Zollinger-Ellison 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 na dan (2 tableti zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete). Kasneje se lahko odmerki po potrebi postopoma povečajo ali zmanjšajo glede na meritve izločanja želodčne kisline. Pri dnevnih odmerkih nad 80 mg je treba odmerek razdeliti in ga zaužiti dvakrat na dan. 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 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

##### *Otroci mlajši od 12 let*

Uporaba Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentnih tablet pri otrocih pod 12 let ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini.

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se ne sme preseči dnevnega odmerka 20 mg pantoprazola (1 tableta 20 mg pantoprazola). Zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete ne smejo v kombiniranem zdravljenju pri eradikaciji bakterije *H. pylori* jemati bolniki z zmerno do hudo disfunkcijo jeter, ker za zdaj še ni dovolj razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Pantoprazol DiaMed 20 mg 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. Zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete ne smejo v kombiniranem zdravljenju pri eradikaciji bakterije *H. pylori* jemati bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic, ker za zdaj še ni dovolj razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Pantoprazol DiaMed g 40 mg gastrorezistentne tablete pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov

#### *Starejši*

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, substituirane benzimidazole, tartrazin ali katerokoli pomožno snov ali na zdravila uporabljena v kombiniranem zdravljenju.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba med zdravljenjem s pantoprazolom, posebno pri dolgotrajnem zdravljenju, redno spremljati jetrne encime. V primeru povišanja jetrnih encimov je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

#### *Hipomagneziemija*

Poročali so o resni hipomagneziemiji pri bolnikih, ki so bili vsaj tri mesece in v večini primerov eno leto zdravljeni z zaviralci protonskih črpalk, kot je pantoprazol. Hude manifestacije hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija, se lahko pojavijo, vendar pa se lahko začnejo neopazno in so zato spregledane. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonskih črpalk.

Za bolnike, za katere se pričakuje, da bodo imeli daljše zdravljenje, ali ki jemljejo zaviralce protonskih črpalk z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), naj zdravstveni delavci razmislijo o merjenju ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonskih črpalk in periodično med zdravljenjem.

#### *Kombinirano zdravljenje*

Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti predpisanih zdravil.

#### *Pojav alarmantnega simptoma*

Ob pojavu kateregakoli alarmantnega simptoma (npr. znatne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) ali v primeru suspektnega ali prisotnega želodčnega ulkusa je treba izključiti malignom, saj zdravljenje s pantoprazolom lahko zmanjša simptome in zakasni postavitev diagnoze.

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

#### *Sočasno jemanje z atazanavirjem*

Sočasno jemanje atazanavirja z inhibitorji protonske črpalke ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če je po presoji kombinacija atazanavirja z zaviralcem protonske črpalke neizogibna, se priporoča skrbno klinično spremljanje (npr. virusna obremenitev) v kombinaciji s povečanjem odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja. Odmerek pantoprazola ne sme preseči 20 mg na dan.

#### *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 B<sub>12</sub> (ciankobalamina) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B<sub>12</sub> ali če se opazijo odgovarjajoči klinični simptomi.

#### *Dolgotrajno zdravljenje*

Zaviralci protonskih črpalk, zlasti če se uporabljajo v velikih odmerkih in dlje časa (več kot 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje zloma kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših ali v prisotnosti drugih prepoznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonskih črpalk povečajo skupno tveganje za zlom za 10–40 %. Del tega povečanja je lahko tudi posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za nastanek osteoporoze, naj prejemajo nego skladno s trenutnimi kliničnimi smernicami ter zaužijejo dovolj vitamina D in kalcija.

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

#### *Bakterijske okužbe prebavil*

Pri pantoprazolu kot pri vseh zaviralcih protonske črpalke (ZPČ) se lahko pričakuje povečanje števila bakterij, ki so normalno prisotne v zgornjem delu prebavnega trakta. Zdravljenje z zdravilom Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil povzročenih z bakterijami kot sta *Salmonella* in *Campylobacter*.

#### *Laktoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze ali galaktoze naj zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg ne jemljejo.

#### *Tartarzin*

To zdravilo vsebuje tartarzin, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

#### *Natrija*

To zdravilo vsebuje 2,68 mg natrija na odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z malo natrija.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Učinek pantoprazola na absorpcijo drugih zdravil*

Zaradi temeljitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol zmanjša absorpcijo zdravil, katerih biološka razpoložljivost je odvisna od pH, npr. nekateri azolni antimikotiki kot ketokonazol, itraconazol, posakonazol in druga zdravila kot je erlotinib.

#### *Zdravila proti HIV (atazanavir)*

Sočasno jemanje zdravila atazanavir in drugih zdravil proti HIV, katerih absorpcija je odvisna od pH, bi lahko skupaj z zaviralci protonske črpalke povzročilo pomembno zmanjšanje biološke razpoložljivosti teh zdravil proti HIV in bi lahko vplivalo na učinkovitost teh zdravil. Zato sočasno jemanje zaviralcev protonske črpalke z atazanavirjem ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

#### *Kumarinski antikoagulanti (fenprokumon ali varfarin)*

Čeprav v kliničnih farmakokinetičnih študijah niso opazili nobenega medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi fenprokumona ali varfarina, so v post-marketinškem obdobju zabeležili nekaj posameznih primerov spremenjenih vrednosti INR (International Normalised Ratio) ob sočasnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulanti (npr. fenprokumon ali varfarin), je zato priporočljivo spremljati vrednosti protrombinskega časa/INR ob začetku, zaključku zdravljenja s pantoprazolom ali v primeru neredne uporabe pantoprazola.

#### *Druge študije medsebojnega delovanja*

Pantoprazol se obširno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Glavna metabolčna pot je demetilacija s CYP2C19 in druge metabolčne poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se tudi presnavljajo po teh poteh kot karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij.

Rezultati iz različnih študij medsebojnega delovanja so pokazali, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot kofein, teofilin), CYP2C9 (kot piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kot metoprolol), CYP2E1 (kot etanol) ali ne moti s p-glikoproteinom povezano absorbcijo digoksina.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

Narejene so bile tudi študije medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju pantoprazola in ustreznega antibiotika (klaritromicina, metronidazola, amoksicilina). Klinično pomembnih interakcij niso odkrili.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Poročali so o izločanju v materino mleko pri človeku. Zato se je potrebno odločiti ali nadaljevati/prekiniti dojenje ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje z zdravilom Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentne tablete upoštevajoč korist dojenja za otroka in korist zdravljenja s Pantoprazol DiaMed 40 mg gastrorezistentnimi tabletami za mater.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pojavijo se lahko neželeni učinki kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če jih bolniki opazijo, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželene učinke lahko pričakujemo pri 5% bolnikov. Najpogosteje zabeležena neželena učinka sta driska in glavobol, oba se pojavita pri približno 1% bolnikov.

Spodnja tabela navaja poročane neželene učinke pantoprazola razvrščene po naslednji klasifikaciji pogostnosti:

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 ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Vse neželene učinke zabeležene v post-marketinških izkušnjah ni mogoče uvrstiti v ustrezno pogostnost in so zato navedeni v klasifikaciji pogostnosti »neznana«.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih študijah in poročilih o post-marketinških izkušnjah

Pogostnost	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Organski sistem				

Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija; levkopenija	
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 (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije; zmedenost (predvsem pri bolnikih s predispozicijami pa tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni )
Bolezni živčevja	glavobol; omotica			
Očesne bolezni		motnje vida / nejasen vid		
Bolezni prebavil	driska; slabost / bruhanje; napihovanje in napenjanje v trebuhu; zaprtost; suha usta; bolečine in neugodje v trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povišani jetrni encimi (transaminaze, $\gamma$ -GT)	povišan bilirubin		poškodba jeter; zlatenica; odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	izbruh izpuščaja/ eksantema; srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnson sindrom; Lyellova bolezen; multififormni eritem; fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zlom 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 slabo počutje	povišana telesna temperatura; periferni edem		

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.

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

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

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

### 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 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 pri tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in vpliva 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 tako zviša gastrin sorazmerno zmanjšnjo 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 zdravilo peroralno ali intravensko.

Vrednosti gastrina se po dajanju pantoprazola na prazen želodec povečajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje meje normale. Pri dolgotrajnem zdravljenju se raven gastrina večinoma podvoji. Do izjemnega porasta pa 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). Vendar pa v dosedanjih študijah na ljudeh niso opazili tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih našli pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

Pri dolgotrajnem zdravljenju s pantoprazolom, ki presega 1 leto, ne moremo popolnoma izključiti vpliva na endokrine parametre ščitnice, ki so ga ugotovili v študijah na živalih.

#### 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 in te vrednosti ostanejo po večkratnem vnosu konstantne.

Farmakokinetika se po enkratnem ali večkratnem vnosu ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do

80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna, tako za peroralni kot tudi za intravenski vnos. Absolutna biološka razpoložljivost tablete znaša približno 77%. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na AUC, na maksimalno koncentracijo v serumu in na biološko razpoložljivost. S sočasnim vnosom hrane se bo povečala samo variabilnost v časovnem zamiku.

#### Porazdelitev

Vezava pantoprazola na serumske beljakovine je približno 98%. Porazdelitveni volumen je približno 0,15 l/kg.

#### Izločanje

Učinkovina se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna metabolna pot je demetilizacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge metabolne poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4. Končni razpolovni čas je približno 1 ura in očistek je približno 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko parietalnih celic, razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranje izločanja kisline).

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

#### *Posebnosti pri bolnikih/Posebne skupine ljudi*

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.

Odmerka pantoprazola ni potrebno zmanjšati pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo (vključno z dializnimi bolniki). 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 ne pride do akumulacije.

Čeprav se pri bolnikih z jetrno cirozo (razred A in B po Childu) razpolovni čas podaljša na 7-9 ur in AUC vrednosti narastejo s faktorjem 5-7, poraste maksimalna plazemska koncentracija komaj opazno, s faktorjem 1,5 v primerjavi z zdravimi osebam.

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

#### *Otroci*

Po enkratnih peroralnih odmerkih 20 mg ali 40 mg pantoprazola pri otrocih v starosti 5-16 let sta bila AUC in  $C_{max}$  v območju vrednosti, ki ustreza vrednostim 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 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 dvoletnih študijah kancerogenosti 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



velikimi odmerki. V dvoletnih raziskavah na glodalcih so pri podganah in pri 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 dobivale največje odmerke (200 mg/kg). Pojavnost teh neoplazem je povezana s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku majhni, na ščitnici ni pričakovati neželenih učinkov.

V raziskavah reprodukcije na živalih so pri odmerkih nad 5mg/kg opazili znake rahle toksičnosti za plod. Raziskave niso odkrile zmanjšane plodnosti ali teratogenih učinkov.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)  
laktoza monohidrat  
premreženi natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

Barvna obloga:

polivinilalkohol  
makrogol 3350  
titanov dioksid (E171)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
tartrazin (E102)

Gastrorezistentna obloga:

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata  
natrijev lavrilsulfat  
polisorbat 80  
trietilcitrat (E1505)  
smukec (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Pretisni omot: 2 leta.

Vsebnik tablet: 3 leta. Rok trajanja po prvem odprtju: 28 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik tablet: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot: aluminij-aluminijasta folija  
Originalna embalaža po 7, 14, 28, 30 ali 56 gastrozistentnih tablet.

Vsebnik tablet: plastenke HDPE z navojno zaporko iz HDPE ali PP s sušilnim sredstvom.  
Originalna embalaža po 7, 14, 28 ali 50 gastrozistentnih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

DiaMed GmbH  
Kaiser-Wilhelm-Ring 4 – 6  
48145 Münster  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-1699/10 (40 mg – 7 tablet)  
5363-I-1700/10 (40 mg – 14 tablet)  
5363-I-1701/10 (40 mg – 28 tablet)  
5363-I-2239/12 (40 mg – 30 tablet)  
5363-I-1702/10 (40 mg – 56 tablet)  
5363-I-1703/10 (40 mg – vsebnik - 7 tablet)  
5363-I-1704/10 (40 mg – vsebnik - 14 tablet)  
5363-I-1705/10 (40 mg – vsebnik - 28 tablet)  
5363-I-1706/10 (40 mg – vsebnik - 50 tablet)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

01.09.2010 (40 mg – 7 tablet)  
01.09.2010 (40 mg – 14 tablet)  
01.09.2010 (40 mg – 28 tablet)  
07.11.2012 (40 mg – 30 tablet)  
01.09.2010 (40 mg – 56 tablet)  
01.09.2010 (40 mg – vsebnik - 7 tablet)  
01.09.2010 (40 mg – vsebnik - 14 tablet)  
01.09.2010 (40 mg – vsebnik - 28 tablet)  
01.09.2010 (40 mg – vsebnik - 50 tablet)

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

09.08.2012