

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Panpreza 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 38,12 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta
podolgovata obložena tableta blede rumene do oker barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več

Refluksni ezofagitis

Ena tableta zdravila Panpreza na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti pantoprazola 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 pantoprazola
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksicilina
+ dvakrat na dan 500 mg klaritromicina
- b) dvakrat na dan eno tableto pantoprazola
+ dvakrat na dan 400 – 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)
+ dvakrat na dan 250 – 500 mg klaritromicina
- c) dvakrat na dan eno tableto pantoprazola
+ 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 pantoprazola 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 s pantoprazolom priporočeni naslednji odmerki:

Zdravljenje razjede želodca

Ena tableta zdravila Panpreza na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti pantoprazola 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 Panpreza na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti pantoprazola 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.

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 naj bolniki začnejo zdravljenje z 80 mg pantoprazola na dan (2 tableti zdravila Panpreza 40 mg). Kasneje se lahko odmerki po potrebi titrirajo navzgor ali navzdol 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 ne sme trajati dlje, kot je potrebno za uravnavanje izločanja kisline.

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

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija, mlajši od 12 let

Uporaba zdravila Panpreza pri otrocih mlajših od 12 let ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se ne sme preseči dnevnega odmerka 20 mg pantoprazola (1 tableta 20 mg pantoprazola). Pantoprazola 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 pantoprazola pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pantoprazola 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 pantoprazola pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete se ne smejo žvečiti ali drobiti, treba jih je pogoltniti 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 sestavine zdravila, uporabljenega v kombiniranem zdravljenju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

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

Kombinirano zdravljenje

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

Malignosti želodca

Simptomatski odgovor na pantoprazol lahko prikrije simptome malignosti želodca in lahko zakasni postavitev diagnoze. Ob pojavu kateregakoli alarmantnega simptoma (npr. znatne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) ali v primeru želodčnega ulkusa ali suma nanj, je potrebno izključiti maligna obolenja.

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

Sočasno jemanje z zaviralci HIV proteaze

Sočasno jemanje pantoprazola z zaviralci HIV proteaze, pri katerih je absorpcija odvisna od kislega pH želodca, kot je atazanavir, ni priporočljivo zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti (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, tako kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (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 B₁₂ ali če se opazijo odgovarjajoči klinični simptomi.

Dolgotrajno zdravljenje

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

Okužbe prebavil povzročene z bakterijami

Pri pantoprazolu se lahko, tako kot pri vseh zaviralcih protonske črpalke (ZPČ), pričakuje povečanje števila bakterij, ki so normalno prisotne v zgornjem delu prebavnega trakta. Zdravljenje s pantoprazolom lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, povzročenih z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* ali *C. difficile*.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonске črpalke, kot je pantoprazol, zdravijo vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o pojavu hude hipomagneziemije. Resna hipomagneziemija lahko vključuje simptome kot so: utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija, lahko pa se pojavijo neopazno in jih zato spregledamo. Pri večini prizadetih bolnikov se hipomagneziemija izboljša po jemanju nadomestkov magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke.

Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonске črpalke jemljejo digoksin ali druga zdravila, ki lahko povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora medicinsko osebje razmisliti o merjenju vrednosti magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke, nato pa redno med samim zdravljenjem.

Povečano tveganje za pojav zlomov

Zaviralci protonске črpalke lahko, zlasti v visokih odmerkih ter ob jemanju, daljšem od 1 leta, zmerno povečajo tveganje za zlome kolka, zapestja ali hrbtenice, še posebno pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih znanih faktorjev tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke za 10 – 40 % povečajo splošno tveganje za zlome kosti. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih faktorjev tveganja. Bolnike s prisotnim tveganjem za osteoporozo je potrebno zdraviti skladno s trenutnimi kliničnimi smernicami in zagotoviti zadosten vnos vitamina D in kalcija.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonске črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiija, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Panpreza 40 mg. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonске črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonске 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 s pantoprazolom (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnete v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s farmakokinetiko absorpcije, odvisno od pH

Zaradi temeljitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol vpliva na absorpcijo drugih zdravil, pri katerih je želodčni pH pomemben dejavnik za peroralno biološko razpoložljivost, npr. nekaterih azolnih antimikotikov kot so ketokonazol, itraconazol, posakonazol in drugih zdravil kot je erlotinib

Zaviralci HIV proteaze

Sočasno jemanje pantoprazola z zaviralci HIV proteaze, pri katerih je absorpcija odvisna od kislega pH želodca, kot je atazanavir, ni priporočljivo zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti (glejte poglavje 4.4).

Če se oceni, da je kombinacija zaviralcev HIV proteaze z zaviralci protonске črpalke neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje (npr. virusna obremenitev). Odmerka pantoprazola 20 mg na dan se ne sme preseči. Odmerjanje zaviralca HIV proteaze bo morda potrebno prilagoditi.

Kumarinski antikoagulantni (fenprokumon ali varfarin)

Sočasna uporaba pantoprazola z varfarinom ali fenprokumonom ni vplivala na farmakokinetiko varfarina, fenprokumona ali na internacionalno normalizirano razmerje (INR). Vendar pa so poročali o povečanem INR in podaljšanem protrombinskem času pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zaviralce protonске črpalke in varfarin ali fenprokumon. Povečanje INR in podaljšanje protrombinskega časa

lahko vodi do nenormalnih krvavitev in celo do smrti. Bolnike, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bo morda treba nadzorovati glede povečanja INR in podaljšanja protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri sočasnem zdravljenju z visokimi odmerki metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralci protonske črpalke, so pri posameznih bolnikih poročali o povečanih vrednostih metotreksata. Zato je v shemah zdravljenja, kjer se uporabljajo visoki odmerki metotreksata, npr. za zdravljenje raka ali luskavice, morda potrebno razmisliti o začasni ukinitvi pantoprazola.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obširno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P₄₅₀. Glavna metabolična pot je (demetilacija s CYP2C19) in druge metabolične poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4. Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se tudi presnavljajo po teh poteh kot karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, fenitoin in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij.

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

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 absorpcijo digoksina.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

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

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19:

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, bi lahko povečali sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih, ki se dalj časa zdravijo z velikimi odmerki pantoprazola, ali pri bolnikih z okvaro jeter, je treba premisliti 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

Zmerna količina podatkov o nosečnicah (med 300 – 1000 zaključenih nosečnosti) ne kaže malformativne ali fetalne/neonatalne toksičnosti pantoprazola.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep je zaželeno izogibanje uporabi pantoprazola med nosečnostjo.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic.

Ni zadosti informacij o izločanju pantoprazola v materino mleko pri človeku, vendar so o tem poročali. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ne moremo izključiti. Zato je pri odločitvi ali prekiniti dojenje ali prekiniti/se vzdržati zdravljenja s pantoprazolom, potrebno upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja s pantoprazolom za mater.

Plodnost

V študijah na živalih niso dokazali, da jemanje pantoprazola vpliva na zmanjšanje plodnosti (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 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 približno 5 % bolnikov. Najpogosteje zabeležena neželena učinka sta driska in glavobol, oba se pojavita pri približno 1 % bolnikov.

Spodnja preglednica 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Vseh neželenih učinkov, zabeleženih na podlagi izkušenj v obdobju trženja, ni mogoče uvrstiti v ustrezno pogostnost in so zato navedeni v klasifikaciji pogostnosti »neznana pogostnost«.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki pantoprazola na podlagi podatkov iz kliničnih študij in poročil iz obdobja trženja zdravila

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombocitopenija, levkopenija, pancitopenija	
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), hipokalcemija v povezavi s hipomagnezijemijo, hipokaliemija
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 okusa		parestezija

Očesne bolezni			motnje vida, / nejasen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska, slabost/bruhanje, napihovanje in napenjanje v trebuhu, zaprtost, 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		izbruh izpuščaja/eksantem, srbenje	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnson sindrom, Lyellova bolezen; multiformni eritem, subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4), fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlomi kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija, mialgija		mišični krči kot posledica motnje ravnovesja elektrolitov
Bolezni sečil					intersticijski nefritis (z možnostjo napredovanja v ledvično odpoved)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave na mestu aplikacije		astenija, utrujenost in slabo počutje	povišana 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

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.

Sistemska izpostavljenost z odmerki do 240 mg dani 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 podporna 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 s specifično blokado protonske črpalke parietalnih celic zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu.

Pantoprazol se pretvori v svojo aktivno obliko v kislem okolju parietalnih celic, kjer tudi zavira encim H⁺,K⁺ATP-azo, to je končno stopnjo tvorbe klorovodikove kisline v želodcu.

Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje tako na bazalno kot na spodbujeno izločanje kisline. Pri večini bolnikov simptomi minejo v 2 tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H₂ 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 (z acetilholinom, s histaminom, z gastrinom). Učinek je enak ne glede na to ali damo zdravilo peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina na tešče se ob uporabi pantoprazola zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje meje normale. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se koncentracija gastrina večinoma podvoji. Le v posameznih primerih pride do prekomernega zvišanja koncentracije gastrina. Iz tega razloga so pri manjšem deležu bolnikov pri dolgotrajnem zdravljenju opazili manjše do zmerno zvišanje števila specifičnih endokrinih celic v želodcu (enostavno do adenomatoidno hiperplazijo). V dosedanjih študijah na ljudeh ni nikoli prišlo do tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, ki so jih našli pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

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

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 najvišjo koncentracijo v plazmi že po enem samem 40 mg peroralnem odmerku. Po povprečno 2,5 urah po odmerjanju pride do najvišje koncentracije v serumu, ki znaša približno 2 – 3 mikrogramov/ml, ta se po večkratnem odmerjanju ohrani.

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 s tem na biološko razpoložljivost. S sočasnim vnosom hrane se bo povečala samo variabilnost v časovnem zamiku.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Učinkovina se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna metabolična pot je demetilizacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge metabolične poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas je približno 1 ura in očistek je približno 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je pri posameznikih prišlo do zapoznelega izločanja. Ker se pantoprazol specifično veže na protonske črpalke parietalnih celic, razpolovni čas izločanja ni sorazmeren s precej daljšim časom delovanja (zaviranja izločanja kisline).

Glavna pot izločanja njegovih presnovkov je preko ledvic (približno v 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.

Posebne populacije

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

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 kopičenja.

Okvara jeter

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 osebami.

Starejši bolniki

Pri starejših prostovoljcih so v primerjavi z mlajšimi opazili rahlo povečanje AUC in C_{max} , vendar zvišanje klinično ni pomembno.

Pediatrična populacija

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

Neklinični 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 visokimi odmerki. V dvoletnih raziskavah na glodalcih so pri podganah in mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi močnega povečanja presnavljanja pantoprazola v jetrih.

Rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici so opazili v skupini podgan, ki so dobivale največje odmerke (200 mg/kg). Pojavnost teh neoplazem je združena 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 reproduktivnih raziskavah na živalih so pri odmerkih nad 5 mg/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 zvišana koncentracija pantoprazola v plodu malo pred porodom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

Barvna obloga (OPADRY II 85F32029 rumeno)

polivinil alkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E-172)

Gastrorezistentna obloga

natrijev lavrilsulfat
polisorbat 80
kopolimer metakrilne kisline in etil akrilata
trietilcitrat
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

HDPE vsebniki: 36 mesecev
Alu/Alu pretisni omoti: 36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

HDPE vsebniki: Za shranjevanje ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini.
Alu/Alu pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli plastični vsebniki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z navojno zaporko, ki vsebuje sušilno kapsulo iz polietilena nizke gostote (LDPE).

Alu/Alu pretisni omoti s sušilnim sredstvom, pakirani v kartonske škatle.

Velikosti pakiranj:

7 gastrorezistentnih tablet

14 gastrorezistentnih tablet

15 gastrorezistentnih tablet

28 gastrorezistentnih tablet

30 gastrorezistentnih tablet

50 gastrorezistentnih tablet

56 gastrorezistentnih tablet

60 gastrorezistentnih tablet

100 gastrorezistentnih tablet

250 gastrorezistentnih tablet

Na trgu morda 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 Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

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

H/09/01218/021-040

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.12.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 31.05.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.12.2020