

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Panrazol 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 40 mg pantoprazola (v obliki 45,16 mg natrijevega pantoprazolata seskvihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Eliptična, na obeh straneh izbočena temno rumena gastrorezistentna tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in mladostniki od 12. leta starosti naprej

- refluksni ezofagitis

Odrasli

- izkoreninjenje *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaciji z ustreznimi antibiotiki pri bolnikih z razjedo povezano z *Helicobacter pylori*
- razjeda na dvanajstniku in želodcu
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga bolezenska stanja s hipersekrecijo

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki od 12. leta starosti

Refluksni ezofagitis.

Ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 40 mg na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Panrazol 40 mg na dan), zlasti če ni bilo odziva na druga zdravila. Za zdravljenje refluksnega ezofagitisa je po navadi potrebno 4-tedensko obdobje. Če to ne zadošča, je ozdravitev običajno dosežena v nadaljnjih 4 tednih.

Odrasli

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

Pri bolnikih, ki imajo razjedo na želodcu ali dvanajstniku in pozitiven izvid *H. pylori*, je treba bakterijo odpraviti s kombiniranim zdravljenjem. Upoštevati je treba lokalne uradne smernice (npr. nacionalna priporočila) glede odpornosti bakterij ter ustrezni uporabi in predpisovanju protibakterijskih zdravil. Glede na vzorec odpornosti je mogoče za odpravo *H. pylori* priporočiti naslednje kombinacije:

- a) Ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 40 mg dvakrat na dan
+ 1000 mg amoksicilina dvakrat na dan
+ 500 mg klaritromicina dvakrat na dan

- b) Ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 40 mg dvakrat na dan
+ 400-500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola) dvakrat na dan
+ 250-500 mg klaritromicina dvakrat na dan
- c) Ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 40 mg dvakrat na dan
+ 1000 mg amoksicilina dvakrat na dan
+ 400-500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola) dvakrat na dan

Med kombiniranim zdravljenjem za odpravo okužbe s *H. pylori* je treba drugo tableto zdravila Panrazol 40 mg vzeti 1 uro pred večernim obrokom. Kombinirano zdravljenje se na splošno uporablja 7 dni in ga je mogoče podaljšati za dodatnih 7 dni, tako da v celoti traja do dva tedna. Če je za zagotovitev ozdravitve razjed indicirano nadaljnje zdravljenje s pantoprazolom, je treba upoštevati priporočila za odmerjanje v primeru razjed na dvanajstniku in želodcu.

Če kombinirano zdravljenje ne pride v poštev, npr. ker je bolnikov izvid glede *H. pylori* negativen, veljajo za monoterapijo z zdravilom Panrazol naslednje smernice za odmerjanje:

Zdravljenje razjed na želodcu

Ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 40 mg na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Panrazol 40 mg na dan), zlasti če ni bilo odziva na druga zdravila. Za zdravljenje razjed na želodcu je po navadi potrebno 4-tedensko obdobje. Če to ne zadošča, je ozdravitev po navadi dosežena v nadaljnjih 4 tednih.

Zdravljenje razjede na dvanajstniku

Ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 40 mg na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Panrazol 40 mg na dan), zlasti če ni bilo odziva na druga zdravila. Razjede na dvanajstniku se praviloma pozdravijo v 2 tednih. Če 2-tedensko zdravljenje ne zadošča, je ozdravitev v skoraj vseh primerih mogoče doseči v nadaljnjih 2 tednih.

Zollinger-Ellisonovega sindrom in druga bolezenska stanja s hipersekrecijo:

Za dolgotrajno obvladovanje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj z bolezensko hipersekrecijo morajo bolniki zdravljenje začeti z dnevni odmerkom 80 mg (2 tableti zdravila Panrazol 40 mg). Potem je mogoče odmerek povečevati ali zmanjševati, kot je potrebno, in pri tem kot vodilo uporabljati meritve želodčne kislosti. Če odmerek preseže 80 mg na dan ga je treba razdeliti in uporabiti dvakrat na dan. Odmerek pantoprazola je mogoče prehodno povečati nad 160 mg, vendar se tolikšnega odmerka ne sme uporabljati dlje kot je potrebno za ustrezno uravnavanje izločanja kisline.

Trajanje zdravljenja Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezenskih stanj s hipersekrecijo ni omejeno in ga je treba prilagoditi kliničnim potrebam.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini uporaba zdravila Panrazol pri otrocih do 12. leta starosti ni priporočljiva.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola (1 tableta zdravila Panrazol 20 mg). Zdravila Panrazol se pri bolnikih z zmerno do hudo motenim delovanjem jeter ne sme uporabljati v kombiniranem zdravljenju za odpravo *H. pylori*, ker trenutno ni podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Panrazol v kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Zdravila Panrazol se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ne sme uporabljati v kombiniranem zdravljenju za odpravo *H. pylori*, ker trenutno ni podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Panrazol v kombiniranem zdravljenju teh bolnikov.

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Način uporabe

Bolnik tablet ne sme žvečiti ali zdrobiti, temveč jih mora zaužiti cele z nekaj vode 1 uro pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

Bolnikom s hudo okvaro jeter morate med zdravljenjem s pantoprazolom redno kontrolirati jetrne encime, še zlasti med dolgotrajno uporabo. V primeru zvišanja jetrnih encimov morate zdravljenje z zdravilom Panrazol prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Kombinirano zdravljenje

V primeru kombiniranega zdravljenja je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti zadevnih zdravil.

V primeru skrb zbujajočih simptomov

V primeru kakšnih skrb zbujajočih simptomov (npr. močnega nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) in pri sumu na želodčno razjedo ali ugotovljeni želodčni razjedi je treba izključiti maligno bolezen. Pri maligni bolezni lahko namreč zdravljenje s pantoprazolom ublaži simptome in zapozni postavitev diagnoze.

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju trajajo, je potrebno opraviti nadaljnje preiskave.

Sočasna uporaba z atazanavirjem

Atazanavirja ni priporočljivo uporabljati hkrati z zaviralci protonske črpalke (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančen klinični nadzor (npr. virusnega bremena) ter povečanje 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 ali drugimi stanji z bolezensko hipersekrecijo, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje, lahko pantoprazol zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina) zaradi hipo- ali aklorhidrije, tako kot vsa zdravila, ki zavirajo kislino. To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšano telesno zalogo vitamina B12 ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo tega vitamina, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje, pa tudi če se pojavijo zadevni klinični simptomi.

Dolgotrajno zdravljenje

Med dolgotrajnim zdravljenjem, zlasti če je daljše od 1 leta, morate bolnike redno kontrolirati.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke lahko, zlasti v velikih odmerkih in med dolgotrajno uporabo (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših osebah in v prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celotno tveganje za zlome za 10 do 40 %. Nekaj tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni oskrbe v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in morajo uživati dovolj vitamina D in kalcija.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so bili vsaj tri mesece – v večini primerov pa eno leto – zdravljeni z zaviralci protonske črpalke (ZPČ), kot je pantoprazol, je bila opisana huda hipomagneziemija. Pojavijo se lahko resni znaki

hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatne motnje srčnega ritma, vendar se lahko začnejo postopoma in ostanejo prezrti. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju uporabe ZPČ.

Pri bolnikih, pri katerih je mogoče pričakovati dolgotrajno zdravljenje, ali pa poleg ZPČ jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je priporočljivo, da zdravnik kontrolira koncentracijo magnezija pred začetkom zdravljenja s ZPČ in redno med zdravljenjem.

Bakterijske okužbe prebavil

Tako kot pri vseh zaviralcih protonske črpalke je tudi pri pantoprazolu mogoče pričakovati povečanje števila normalno prisotnih bakterij v zgornjih prebavilih. Zdravljenje s pantoprazolom lahko rahlo poveča tveganje bakterijskih okužb prebavil, npr. okužb z bakterijami *Salmonella*, *Campylobacter* in *C.difficile*.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Panrazol. 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv pantoprazola na absorpcijo drugih zdravil

Zaradi močnega in dolgotrajnega zavrtja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol zmanjša absorpcijo zdravil, katerih biološka uporabnost je odvisna od želodčnega pH, npr. nekaterih azolskih antimikotikov, kakršni so ketokonazol, itrakonazol ali posakonazol, in nekaterih drugih zdravil, npr. erlotiniba.

Zdravila proti HIV (atazanavir)

Sočasna uporaba atazanavirja in drugih zdravil proti HIV, katerih absorpcija je odvisna od pH, hkrati z zaviralci protonske črpalke lahko bistveno zmanjša biološko uporabnost teh zdravil proti HIV in poslabša njihovo učinkovitost. Zato sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ali varfarin)

V kliničnih farmakokinetičnih študijah med sočasno uporabo fenprokumona ali varfarina sicer niso opazili medsebojnega delovanja, je pa med postmarketinškim obdobjem bilo med sočasnim zdravljenjem zabeleženih nekaj posameznih primerov spremenjenega internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Zato je bolnikom, ki dobivajo kumarinske antikoagulanse (npr. fenprokumon ali varfarin), priporočljivo kontrolirati protrombinski čas/INR po uvedbi pantoprazola, po prenehanju njegove uporabe in v primeru njegove neredne uporabe.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi velikih odmerkov metotreksata (300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so pri nekaterih bolnikih poročali o povišanju ravni metotreksata. Zato je potrebno, v primerih kot sta zdravljenje raka ali psoriaze, kjer se uporabljajo veliki odmerki metotreksata, razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se izdatno presnovi v jetrih z encimskim sistemom citokroma P450. Glavna pot presnove 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, npr. s karbamazepinom, diazepamom, glibenklamidom in peroralnimi kontracepcijskimi tabletami z levonorgestrelom in etinilestradiolom, niso pokazale klinično pomembnega medsebojnega delovanja.

Rezultati cele vrste študij medsebojnega delovanja kažejo, da pantoprazol ne vpliva na presnovo zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. kofeina, teofilina), CYP2C9 (npr. piroksikama, diklofenaka, naproksena), CYP2D6 (npr. metoprolola), CYP2E1 (npr. etanola) in tudi ne ovira s p-glikoproteinom povezane absorpcije digoksina.

S sočasno uporabljanimi antacidi niso ugotovili medsebojnega delovanja.

Študije medsebojnega delovanja so opravili tudi s sočasno uporabo pantoprazola in zadevnih antibiotikov (klaritromicina, metronidazola, amoksilina). Klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso ugotovili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi pantoprazola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Pantoprazola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potreben.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v materino mleko. Poročali so o izločanju pantoprazola v materino mleko pri človeku. Zato se je treba odločiti bodisi za nadaljevanje/prekinitev dojenja bodisi za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja s pantoprazolom, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja s pantoprazolom za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pojavijo se lahko neželeni učinki, npr. omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V primeru takšnih neželenih učinkov bolnik ne sme voziti in upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pojav neželenih učinkov zdravila je mogoče pričakovati pri približno 5 % bolnikov. Najpogosteje opisana neželena učinka sta driska in glavobol, ki se oba pojavita pri približno 1 % bolnikov.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, opisane s pantoprazolom, razvrščene po naslednjih skupinah 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo). Za neželene učinke, ugotovljene med postmarketinško uporabo, ni mogoče uporabiti nobene od razvrstitve pogostnosti, zato so navedeni z oznako "ni znano".

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki s pantoprazolom v kliničnih preskušanjih in med postmarketinško uporabo

Pogostnost	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Organski sistem				

Pogostnost	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
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 zvišanje lipidov (trigliceridi, holesterol), spremembe telesne mase		hiponatriemija; hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); hipokalcemija v povezavi s hipomagnezijo; hipokaliemija
Psihiatrične motnje	motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije, zmedenost (zlasti pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni, in poslabšanje teh simptomov, če so bili prisotni že prej)
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	motnje okušanja		parestezija
Očesne bolezni		motnje vida/zamegljen vid		
Bolezni prebavil	driska, navzea/bruhanje, napihnjenost trebuha in napenjanje, zaprtost, suha usta, bolečine in nelagodje v trebuhu			
Bolezni jeter,	zvišanje jetrnih	zvišanje bilirubina		okvara jetrnih celic,

Pogostnost	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Organski sistem				
žolčnika in žolčevodov	encimov (transaminaze, γ -GT),			zlatenica, odpoved jetrnih celic
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj/eksantem/erupcije, srbenje	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, multiformni eritem, fotosenzibilnost, subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgiya, mialgiya		mišični krči, kot posledica neravnovesja elektrolitov
Bolezni sečil				intersticijski nefritis (z možnostjo napredovanja do ledvične odpovedi)
Motnje reprodukcije in dojk		ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost in splošno slabo počutje	zvišana telesna temperatura, periferni edemi		

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 zastropitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri človeku ni znanih simptomov prevelikega odmerjanja.

Bolniki so dobro prenesli sistemsko izpostavljenost do odmerka 240 mg, danega intravensko v 2 minutah. Pantoprazol je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se zato težje dializira.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje, drugih, specifičnih terapevtskih priporočil pa ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci protonske črpalke. Oznaka ATC: A02BC02

Mehanizem delovanja

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

Pantoprazol se v kislem okolju parietalnih celic spremeni v aktivno obliko in zavre encim H^+ , K^+ -ATPazo, tj. končno stopnjo nastajanja klorovodikove kisline v želodcu. Zavrte je odvisno od odmerka ter vpliva na bazalno in stimulirano izločanje kisline. Pri večini bolnikov simptomi izginejo v 2 tednih. Tako kot zdravljenje z drugimi zaviralci protonske črpalke in zaviralci receptorjev H_2 tudi zdravljenje s pantoprazolom zmanjša želodčno kislost in sorazmerno zmanjšanju kislosti zviša raven gastrina. Zvišanje gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnih receptorjev, lahko zavre izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Učinek je enak, ne glede na to, ali je zdravilo uporabljeno peroralno ali intravensko.

Raven gastrina na tešče se med uporabo pantoprazola zviša. Med kratkotrajno uporabo večinoma ne preseže zgornje normalne meje. Med dolgotrajnim zdravljenjem se raven gastrina večinoma podvoji. Ttoda čezmeren porast se pojavi le v posameznih primerih. Zato se med dolgotrajnim zdravljenjem v maloštevilnih primerih pojavi blago do zmerno zvišanje števila specifičnih endokrinih (ECL) celic v želodcu (enostavna do adenomatoidna hiperplazija). Vendar v doslej opravljenih študijah niso opazili karcinoidnih predhodnikov (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kakršni so bili ugotovljeni v poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

Glede na izsledke študij na živalih med dolgotrajno, več kot enoletno uporabo pantoprazola ni mogoče povsem izključiti vpliva na endokrine parametre ščitnice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pantoprazol se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi že po enem samem 40-mg peroralnem odmerku. Največja koncentracija v serumu približno 2 do 3 $\mu\text{g/ml}$ je v povprečju dosežena od 2 do 2,5 ure po uporabi; te vrednosti po večkratni uporabi ostanejo enake.

Farmakokinetika se po enkratni in večkratni uporabi ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna tako po peroralni kot po intravenski uporabi.

Absolutna biološka uporabnost tablet je okoli 77 %. Sočasno zaužitje hrane ni vplivalo ne na AUC ne na največjo koncentracijo v serumu in tako tudi ne na biološko uporabnost. S sočasnim uživanjem hrane se poveča variabilnost časovnega zamika.

Porazdelitev

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

Izločanje

Učinkovina se presnovi skoraj izključno v jetrih. Glavna pot presnove je demetilacija s CYP2C19 z nadaljnjo konjugacijo s sulfatom, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4. Terminalni

razpolovni čas je približno 1 uro, očistek pa približno 0,1 l/h/kg. Opisanih je bilo nekaj primerov bolnikov z upočasnjem izločanjem. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko parietalnih celic eliminacijski razpolovni čas ne korelira z veliko daljšim trajanjem delovanja (zavrtje izločanja kisline). Izločanje skozi ledvice je glavna pot izločanja (okrog 80 %) presnovkov pantoprazola; preostanek se izloči v blatu. Glavni presnovek v serumu in urinu je dezmetilpantoprazol, ki se konjugira s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni veliko daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Značilnosti pri bolnikih/posebnih skupinah

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima funkcionalnega encima CYP2C19; imenujemo jih slabi metabolizatorji. Pri slabih metabolizatorjih presnovo pantoprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po uporabi enega odmerka 40 mg pantoprazola je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri slabih metabolizatorjih približno 6-krat večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih metabolizatorjih). Povprečna največja koncentracija v plazmi je približno 60 % večja. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje pantoprazola.

Pri uporabi pantoprazola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (vključno z bolniki na dializi), odmerka ni treba zmanjšati. Razpolovni čas pantoprazola je kratek, tako kot pri zdravih osebah. Dializira se lahko le zelo majhne količine pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek zmerno podaljšan razpolovni čas (2 do 3 ure), je izločanje kljub temu hitro in zato ne pride do kopičenja.

Pri bolnikih s cirozo jeter (stopnji A in B po Childu) se razpolovni čas podaljša na 7 do 9 ur, vrednost AUC pa se poveča za 5- do 7-krat, toda največja koncentracija v serumu se v primerjavi z zdravimi preiskovanci poveča le rahlo, za faktor 1,5.

Tudi rahlo povečanje AUC in C_{max} pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mlajšimi ni klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Po uporabi enkratnega odmerka 20 ali 40 mg pantoprazola pri otrocih v starosti od 5 do 16 let sta bili AUC in C_{max} v razponu, ki je ustrezal tistemu pri odraslih.

Po uporabi enkratnega intravenskega odmerka 0,8 ali 1,6 mg pantoprazola na kilogram telesne mase pri otrocih v starosti od 2 do 16 let ni bilo bistvene povezanosti med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. AUC in volumen porazdelitve sta bila v skladu 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.

V dveletnih študijah kancerogenosti pri podganah so odkrili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so ugotovili ploščatocelične papilome v predželodcu podgan. Mehanizem nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzoimidazoli so skrbno raziskali in sklepati smemo, da gre za sekundarno reakcijo na izjemno zvišano raven gastrina v serumu, ki se pojavi pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki.

V dveletnih študijah na glodalcih so pri podganah in mišjih samicah ugotovili večje število tumorjev na jetrih; to so razlagali kot posledico velike presnove pantoprazola v jetrih.

V skupini podgan, ki so dobivale največji odmerek (200 mg/kg), so opazili rahlo povečanje neoplastičnih sprememb na ščitnici. Pojav teh novotvorb je povezan s spremembami razgradnje tiroksina v podganjih jetrih, ki so posledica pantoprazola. Ker je terapevtski odmerek pri človeku majhen, ni pričakovati škodljivih učinkov na žlezo ščitnico.

V študijah reprodukcije pri živalih so pri odmerkih nad 5 mg/kg ugotovili znake rahle fetotoksičnosti. Raziskave niso odkrile nobenih dokazov o okvari plodnosti ali teratogenih učinkih.

Prehajanje preko placente so raziskali pri podganah in ugotovili, da se povečuje z napredovalo gestacijo. Zato se koncentracija pantoprazola v plodu poveča malo pred porodom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol
brezvodni natrijev karbonat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
bazični butilmetakrilat, kopolimer (Eudragit E PO)
kalcijev stearat

Podobloga:

Opadry bela OY-D-7233, ki ga sestavljajo:
hipromeloza
titanov dioksid E171
smukec
makrogol 400
natrijev lavrilsulfat

Enteralna obloga:

Kollicoat MAE 30 DP, rumena, sestavljena iz:
disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (30 % disperzija)
propilenglikol
rumen železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik za tablete (HDPE) z zaporko iz LDPE in sušilnim sredstvom
Aluminij-aluminijski pretisni omot

Velikosti pakiranj:

Vsebnik za tablete: 30, 100, 250 tablet
Pretisni omot: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tablet in 10 x14 tablet (bolnišnično pakiranje)

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Islandija

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

H/09/01219/015-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 27.05.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 30.10.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3.11.2015