

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PANSEMYL 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 45,10 mg natrijevega pantoprazolata seskvihidrata, kar ustreza 40 mg pantoprazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Bananino rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti približno 5,7 mm x 11,6 mm, ki je na obeh straneh brez napisa.

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, ki imajo s *H. pylori* povezane razjede,
- 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

Priporočeni odmerek je ena 40 mg gastrorezistentna tableta zdravila PANSEMYL na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na 2 tableti zdravila PANSEMYL 40 mg 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 imajo pozitiven izvid *H. pylori*, je treba s kombiniranim zdravljenjem doseči eradikacijo bakterije. Upoštevati je treba uradne smernice (npr. nacionalna priporočila) glede bakterijske rezistence in ustrezne uporabe ter predpisovanja protibakterijskih zdravil. Odvisno od rezistence, so za eradikacijo *H. pylori* priporočene naslednje kombinacije:

- a) dvakrat na dan eno tableto pantoprazola
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksisilina
+ 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 amoksisilina
+ dvakrat na dan 400 - 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)

Pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo okužbe s *H. pylori* mora bolnik drugo tableto pantoprazola vzeti 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 pantoprazol indiciran v priporočenih odmerkih za razjedo želodca in dvanajstnika.

Če kombinirano zdravljenje ni potrebno, npr. ker je bolnikov izvid negativen za prisotnost *H. pylori*, so za monoterapijo s pantoprazolom priporočeni naslednji odmerki:

Zdravljenje razjede na želodcu

Ena tableta zdravila PANSEMYL 40 mg 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 razjede želodca je navadno potrebno 4-tedensko zdravljenje. Če to ne zadošča, običajno dosežemo ozdravitev v naslednjih 4 tednih.

Zdravljenje razjede dvanajstnika

Ena tableta zdravila PANSEMYL 40 mg 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 razjede dvanajstnika je navadno potrebno 2-tedensko zdravljenje. Če to ne zadošča, običajno v skoraj vseh primerih dosežemo ozdravitev v naslednjih 2 tednih.

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

Pri dolgotrajnem zdravljenju Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih patoloških stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline, je začetni odmerek 80 mg na dan (2 tableti zdravila PANSEMYL 40 mg). Kasneje se lahko odmerek po potrebi postopoma povečajo ali zmanjšajo glede na meritve izločanja želodčne kisline. Pri dnevni 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 želodčne kisline ni časovno omejeno in ga je treba prilagoditi kliničnim potrebam.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija, mlajša od 12 let

Uporaba zdravila PANSEMYL 40 mg ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, zaradi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri tej starostni skupini (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek pantoprazola ne sme preseči 20 mg pantoprazola (1 tableta 20 mg pantoprazola). Bolniki z zmerno do hudo disfunkcijo jeter pantoprazola ne smejo jemati v kombiniranem zdravljenju pri eradikaciji bakterije *H. pylori*, 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. Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic pantoprazola ne smejo jemati v kombiniranem zdravljenju pri eradikaciji bakterije *H. pylori*, ker za zdaj še ni dovolj razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti pantoprazola pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka (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 v zdravilih v kombinaciji.

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 vrednosti jetrnih encimov. V primeru povišanja vrednosti jetrnih encimov je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Kombinirano zdravljenje

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

Malignosti želodca

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

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

Sočasno jemanje z zaviralci HIV proteaze

Sočasno jemanje pantoprazola z zaviralci HIV proteaze, katerih absorpcija je odvisna od pH vrednosti vsebine želodca, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti ni priporočljivo (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, kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi pantoprazol zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (ciankobalamina) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami vitamina B₁₂ 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

Zdravljenje s pantoprazolom lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, povzročenih z bakterijami, kot so *Salmonella* in *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 hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija. Do hipomagneziemije lahko pride neopazno in jo zato spregledamo. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po jemanju nadomestkov magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke.

Pri bolnikih, s pričakovanim dolgotrajnim zdravljenjem z zaviralci protonске črpalke ali ki le-te jemljejo sočasno z digoksinom ali ostalimi zdravili, ki lahko povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora medicinsko osebje razmisliti o merjenju vrednosti magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke, nato pa občasno med samim zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonске črpalke lahko, zlasti v velikih 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 dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke za 10 – 40 % povečajo splošno tveganje za zlome kosti. Nekatera od teh povečanj so lahko posledica ostalih dejavnikov 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 artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom PANSEMYL. 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 vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke.

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, ki je odvisna od pH

Zaradi temeljitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol vpliva na absorpcijo zdravil, pri katerih je pH želodca pomemben dejavnik peroralne biološke razpoložljivosti, 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, katerih absorpcija je odvisna od pH vrednosti vsebine želodca, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Če se oceni, da je kombinacija zaviralcev HIV proteaze z zaviralcem protonске črpalke neizogibna, je priporočljiv skrben klinični nadzor (npr. virusna obremenitev). Odmerka pantoprazola 20 mg na dan se ne sme preseči. Odmerek zaviralca HIV proteaze bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulant (fenprokumon ali varfarin)

Sočasna uporaba pantoprazola z varfarinom ali fenprokumonom ni vplivala na farmakokinetiko varfarina, fenprokumona ali na internacionalno normalizirano razmerje (INR). Poročali pa so o povečanju INR in protrombinskega časa pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zaviralce protonске črpalke in varfarin ali fenprokumon. Povečanje INR in protrombinskega časa lahko vodi do nenormalnih krvavitev in celo smrti

bolnika. Bolnike, zdravljene s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bo morda treba nadzorovati glede povečanja INR in protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri sočasnem zdravljenju z velikimi 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 veliki odmerki metotreksata, npr. za zdravljenje raka ali luskavice, morda potrebno razmisliti o začasni ukinitvi pantoprazola.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obsežno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Glavna pot presnove je demetilacija s CYP2C19 in druge presnovne poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se tudi presnavljajo po teh poteh, kot so 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, se ne da 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) in ne moti s p-glikoproteinom povezane absorpcije digoksina.

Medsebojnega delovanja ob sočasni uporabi 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 dolgotrajno zdravijo z velikimi odmerki pantoprazola, in bolnikih z okvaro jeter je treba premisliti o zmanjšanju odmerka.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP2A4, 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

Omejeni podatki na nosečnicah (med 300 – 1000 zaključenih nosečnosti) niso pokazali malformativne toksičnosti pantoprazola ali toksičnosti za plod/novorojenčka.

Živalske študije so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi pantoprazola.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko pri človeku, vendar so o tem poročali. Tveganja za novorojenčke/dojenčke se ne da izključiti. Zato je pri odločitvi ali prekiniti dojenje ali prekiniti/se odreči zdravljenju s pantoprazolom, potrebno upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja 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 ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pojavijo se lahko neželeni učinki, kot so vrtoglavica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V primeru, da se takšni neželeni učinki pojavijo, bolnik ne sme 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 tabela navaja poročane neželene učinke pantoprazola, 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 ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Vseh neželenih učinkov, zabeleženih pri uporabi v obdobju trženja, ni mogoče uvrstiti v ustrezno razvrstitev pogostnosti in so zato navedeni v skupini »neznana pogostost«.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih študijah in v okviru izkušenj v obdobju trženja.

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, hipomagnezija, (glejte poglavje 4.4); hipokalcemija v povezavi s hipomagnezijo; hipokaliemija
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, vrtočlavlava	motnje okusa		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida / nejasen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska, navzea/bruhanje , napihovanje in napenjanje v trebuhu, zaprtost, suha usta, bolečine in nelagodje 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		izpuščaj/eksante m/ erupcija, srbenje	urtikarija, angioedem		Stevens- Johnson sindrom, Lyellov sindrom; 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 nephritis (z možnostjo napredovanja v ledvično odpoved)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave na mestu aplikacije		astenija, utrujenost in splošno 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

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 danega intravensko v 2 minutah so bolniki dobro prenašali.

Pantoprazol je v veliki meri vezan na proteine, zato ga je z dializo težko odstraniti.

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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. Zavrte je odvisno od odmerka in deluje tako na bazalno kot na stimulirano izločanje kisline. Pri večini bolnikov simptomi minejo v 2 tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev receptorjev H₂ tudi zdravljenje s pantoprazolom zmanjša kislost v želodcu in zato zveča koncentracijo gastrina sorazmerno z zmanjšanjem 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.

Klinična učinkovitost in varnost

Vrednosti gastrina na tešče se ob uporabi pantoprazola zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje normalne meje. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se koncentracija gastrina večinoma podvoji. Le v posameznih primerih pride do prekomernega zvečanja 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).

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.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pantoprazol se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi že po enem samem 40 mg peroralnem odmerku. Po povprečno 2,5 urah po odmerjanju pride do največje koncentracije v serumu, ki znaša približno 2 – 3 µg/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 časovnega zamika.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Učinkovina se presnovi skoraj izključno v jetrih. Glavna pot presnove je demetilizacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge presnovne 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 presnovkov pantoprazola 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 slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih se metabolizem pantoprazola verjetno katalizira predvsem prek CYP3A4. Po vnosu enkratnega odmerka 40 mg pantoprazola je bila pri slabih presnavljalcih povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa približno 6-krat večja kot pri osebah z delujočim encimom CYP2C19 (dobri 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 okvarjenim delovanjem ledvic (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 Child-u) razpolovni čas podaljša na 7 – 9 ur in AUC vrednosti narastejo za faktor 5 – 7, poraste maksimalna plazemska koncentracija komaj opazno, za faktor 1,5 v primerjavi z zdravimi osebami.

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Po enkratnem peroralnem odmerjanju 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 enkratnem i.v. odmerjanju 0,8 ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih v starosti 2 -16 let ni bilo značilne povezave med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. AUC in volumen porazdelitve 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 velikimi odmerki. V dvoletnih študijah na glodavcih so pri podganah in mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi obsežnega 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 majhni, na ščitnici ni pričakovati neželenih škodljivih učinkov.

V peri-postnatalni reproduktivni študiji na podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti (C_{max}), ki je približno 2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh, opaženi znaki toksičnosti za potomce (umrljivost, nižja povprečna telesna masa, nižji povprečni prirast telesne mase in slabša rast kosti). Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti podobni v vseh skupinah, trend prirastka telesne mase pa je po obdobju brez zdravila nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri dojenih podganjih mladičih (do 21 dni starosti), kar glede na oceno pri ljudeh ustreza otrokom do dveh let. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasen. Pri predhodni peri-postnatalni študiji pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih, 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom 5 mg/kg v tej študiji, ni bilo pojava neželenih učinkov.

Raziskave niso odkrile zmanjšane plodnosti ali teratogenih učinkov.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

natrijev karbonat (E500)
manitol (E421)
krospovidon
povidon (K-90)
kalcijev stearat

Gastrorezistentna obloga

kopolimer metakrilne kisline in etil akrilata (1:1)
natrijev lavrilsulfat

polisorbat 80 (E433)
trietilcitrat (E1505)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

HDPE plastenke: rok uporabe po prvem odprtju je 100 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

HDPE plastenke: Plastenko shranjujte dobro zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE plastenke: Bela HDPE plastenka z okroglim vratom in belo neprozorno polipropilensko (PP) navojno zaporko s pritrjeno tesnilno membrano in posodico s sušilnim sredstvom (silikagel) ali vrečko s sušilnim sredstvom '2 v 1' (silikagel in aktivno oglje).

Pretisni omoti: Aluminijasti pretisni omoti z ali brez sušilnega sredstva, pakirani v kartonske škatle.

Velikosti pakiranj

Plastenke: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ali 250 tablet.

Pretisni omoti: 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01220/025-048, H/11/01220/051-052, H/11/01220/059-066

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.04.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 01.09.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.06.2021