

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Panrazol 20 mg gastrorezistentne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg pantoprazola (v obliki 22,58 mg natrijevega pantoprazolata seskvihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Eliptična, na obeh straneh izbočena svetlo rumena gastrorezistentna tableta.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

*Odrasli in mladostniki od 12. leta starosti naprej*  
Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolezen.

Za dolgotrajno obvladovanje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa.

#### *Odrasli*

Preprečevanje gastroduodenalnih razjed, povzročenih z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory drugs) pri bolnikih, ki so ogroženi, ker potrebujejo stalno zdravljenje z NSAID (glejte poglavje 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### *Odrasli in mladostniki od 12. leta starosti*

#### Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolezen

Priporočeni peroralni odmerek je ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 20 mg na dan. Olajšanje simptomov se praviloma doseže v 2 do 4 tednih. Če to ne zadošča, je ublažitev simptomov običajnodosežena v nadaljnjih 4 tednih. Po ublažitvi simptomov je mogoče njihovo ponovitev obvladati z odmerjanjem 20 mg zdravila enkrat na dan po potrebi. Prehod na stalno zdravljenje pride v poštev, če z jemanjem zdravila po potrebi simptomov ni mogoče zadovoljivo obvladati.

#### Dolgotrajno obvladovanje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa

Priporočljivi vzdrževalni odmerek za dolgotrajno obvladovanje je ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 20 mg na dan; v primeru ponovitve ga je mogoče povečati na 40 mg pantoprazola na dan. Za takšne primere je na voljo zdravilo Panrazol 40 mg. Po ozdravitvi ponovitve se lahko odmerek znova zmanjša na 20 mg pantoprazola.

#### *Odrasli*

Preprečevanje gastroduodenalnih razjed, povzročenih z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) pri bolnikih, ki so ogroženi, ker potrebujejo stalno zdravljenje z NSAID.

Priporočeni peroralni odmerek je ena gastrorezistentna tableta zdravila Panrazol 20 mg na dan.

### 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 (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

#### *Starejši*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

### Način uporabe

Bolnik tablet ne sme zgristi 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 povišanja jetrnih encimov morate zdravljenje z zdravilom Panrazol prekiniti (glejte poglavje 4.2).

### Sočasna uporaba z NSAID

Uporaba 20 mg pantoprazola za preprečevanje gastrointestinalnih razjed zaradi neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) mora biti omejena na bolnike, ki potrebujejo stalno zdravljenje z NSAID in pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav gastrointestinalnih zapletov.

Povečano tveganje je treba oceniti glede na individualne dejavnike tveganja, npr. starost > 65 let, anamnezo razjed na želodcu ali dvanajstniku ali anamnezo krvavitev v zgornjih prebavilih.

### 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

Kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi pantoprazol zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To morate 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), kotje 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, nifedipinom 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 uporabljenimi antacidi niso ugotovili medsebojnega delovanja.

Študije medsebojnega delovanja so opravili tudi s sočasno uporabo pantoprazola in zadevnih antibiotikov (klaritromicina, metronidazola, amoksicilina). 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 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. omočica 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. Neželjeni učinki s pantoprazolom v kliničnih preskušanjih in med postmarketinško uporabo

Pogostnost	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
<b>Organski sistem</b>				
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		agranulocitoza	levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		hiperlipidemije in zvišanje lipidov (trigliceridi, holesterol)  spremembe telesne mase		hiponatriemija; hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); hipokalcemija v povezavi s hipomagnezijo; hipokaliemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	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)
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, omotica	motnje okušanja		parestezija
<b>Očesne bolezni</b>		motnje vida/zamegljen vid		
<b>Bolezni prebavil</b>	driska, navzea/bruhanje, napihjenost trebuha in napenjanje, zaprtost,  suha usta, bolečine in nelagodje v			

<b>Pogostnost</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Ni znano</b>
<b>Organski sistem</b>				
	trebuhu			
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zvišanje jetrnih encimov (transaminaze, $\gamma$ -GT)	zvišanje bilirubina		okvara jetrnih celic, zlatenica, odpoved jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	izpuščaj/eksantem/erupcije, srbenje	urtikarija, angioedem		Stevens Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, multiformni eritem fotosenzitivnost, subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija, mialgija		mišični krči, kot posledica neravnovesja elektrolitov
<b>Bolezni sečil</b>				intersticijski nefritis (z možnostjo napredovanja do ledvične odpovedi)
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		ginekomastija		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	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 zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri človeku ni znanih simptomov prevelikega odmerjanja.

Bolniki so dobro prenesli sistemsko izpostavljenost do 240 mg odmerka, danega intravensko v 2 minutah. Pantoprazol je v veliki meri vezan na beljakovine 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 v želodcu s specifičnim delovanjem na protonsko črpalko parietalnih celic.

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. Zavrtje 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  $H_2$  lahko tudi zdravljenje s pantoprazolom zmanjša želodčno kislost in tako zviša raven gastrina sorazmerno zmanjšanju kislosti. Zvišanje gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim, ki je vpleten v izločanje želodčne kisline 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, toda 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 pri človeku niso opazili nastanka 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 20-mg peroralnem odmerku. Največja koncentracija v serumu približno 1 do 1,5  $\mu\text{g/ml}$  je v povprečju dosežena od 2 do 2,5 ure po uporabi; te vrednosti ostanejo stalne po večkratni uporabi. Farmakokinetika se po posamični ali 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 3 do 6 ur, vrednost AUC se poveča za 3- do 5-krat, toda največja koncentracija v serumu se v primerjavi z zdravimi preiskovanci poveča le rahlo, za faktor 1,3.

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 16 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 dvehletnih študijah kancerogenosti pri podganah so odkrili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so našli 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 dvehletnih 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 raziskovali 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 (171)  
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.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Íslandija

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

H/09/01219/001-014

**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