

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Previfect 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg pantoprazola v obliki natrijevega pantoprazolata seskvihidrata.

Pomožna snov: vsebuje 1 µg barvila rdeče 4R (E124) na gastrorezistentno tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentna tableta

Obložena, ovalna tableta rumene barve z vtisnjeno črno oznako **20**.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno zdravljenje simptomov gastroezofagealnega refluksa (npr. zgaga, regurgitacija kisline) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg pantoprazola (ena tableta) na dan.

Mogoče bo za zmanjšanje simptomov treba jemati tablete 2 do 3 zaporedne dni. Ko simptomi popolnoma izginejo, je treba zdravljenje prenehati.

Brez posvetovanja z zdravnikom zdravljenje ne sme biti daljše od 4 tednov.

Če se po dveh tednih neprekinjenega zdravljenja ne pojavi olajšanje simptomov, naj se bolnik posvetuje z zdravnikom.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Previfect ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe

Tablet Previfect se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Treba jih je pogoltniti cele in z nekaj tekočine pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Sočasna uporaba z atazanavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če:

- se pojavijo nenamerno hujšanje, anemija, gastrointestinalna krvavitev, disfagija, če pogosto bruhamo ali v izbljuvkih opazijo kri, ker lahko zdravljenje ublaži simptome resnejšega stanja in s tem povzroči zakasnitev diagnoze. V takih primerih je treba izključiti možnost malignosti;
- so v preteklosti imeli želodčno razjedo ali kirurški poseg na prebavilih;
- se že štiri tedne ali dlje neprekinjeno simptomatsko zdravijo zaradi prebavnih motenj ali zgage;
- imajo zlatenico, okvarjeno delovanje jeter ali bolezen jeter;
- imajo katero koli drugo resno bolezen, ki vpliva na splošno počutje;
- so starejši od 55 let in so se jim pojavili novi simptomi ali so se ti nedavno spremenili.

Bolniki z dolgotrajnimi ponavljajočimi se simptomi prebavnih motenj ali zgage morajo redno obiskovati svojega zdravnika. Predvsem bolniki, starejši od 55 let, ki vsakodnevno jemljejo katero koli zdravilo za lajšanje prebavnih motenj ali simptomov zgage, ki so ga dobili brez recepta, morajo o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta.

Bolniki ne smejo sočasno jemati drugih zaviralcev protonske črpalke ali antagonistov H₂.

Pred začetkom jemanja tega zdravila se morajo bolniki posvetovati z zdravnikom, če so naročeni na endoskopski pregled ali dihalni test s sečnino.

Bolnikom je treba pojasniti, da tablete ne bodo takoj olajšale simptomov. Olajšanje simptomov lahko nastopi po približno enem dnevu zdravljenja s pantoprazolom, včasih pa je za popoln nadzor simptomov zgage potrebno sedemdnevno zdravljenje. Bolniki ne smejo jemati pantoprazola v preventivne namene.

Zmanjšana kislost želodčne vsebine, povzročena na kakršen koli način – vključno z zaviralci protonske črpalke –, poveča število želodčnih bakterij, ki so normalno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zdravili za zmanjševanje kisline povzroči blago povečano tveganje za okužbe prebavil, na primer z bakterijami iz rodov *Salmonella*, *Campylobacter* ali iz vrst *C. difficile*.

To zdravilo vsebuje barvilo rdeče 4R, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previfect lahko zmanjša absorpcijo zdravil, katerih biološka uporabnost je odvisna od pH želodca (npr. ketokonazol).

Pokazalo se je, da je sočasno dajanje atazanavirja 300 mg/ritonavirja 100 mg in omeprazola (40 mg enkrat na dan) ali atazanavirja 400 mg in lansoprazola (60 mg enkratni odmerek) pri zdravih prostovoljcih povzročilo znatno znižanje biološke uporabnosti atazanavirja. Absorpcija atazanavirja je odvisna od pH. Zato se pantoprazola ne sme dajati sočasno z atazanavirjem (glejte poglavje 4.3).

Pantoprazol se presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Medsebojnega delovanja pantoprazola z drugimi zdravili, ki se presnavljajo z istim encimskim sistemom, ni mogoče izključiti. Kljub temu pa v ciljanih raziskavah s karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom in peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso ugotovili.

Čeprav v kliničnih farmakokinetičnih študijah pri sočasni uporabi fenprokumona ali varfarina niso opazili nikakršnega medsebojnega delovanja, pa so v postmarketinškem obdobju zabeležili nekaj posameznih primerov spremenjenih vrednosti INR ob sočasnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulantnimi zdravili (npr. fenprokumonom ali varfarinom), je zato priporočljivo spremljati protrombinski čas/INR po začetku in koncu zdravljenja s pantoprazolom ali med neredno uporabo pantoprazola.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov niso opazili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah. V raziskavah na živalih so opazili vpliv na sposobnost razmnoževanja. Predklinične študije niso dale dokazov za motnje plodnosti ali pojav teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Tega zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se pantoprazol izloča v materino mleko pri človeku. Raziskave na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Tega zdravila se ne sme uporabljati med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pojavijo se lahko neželene reakcije, kot so omotičnost in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V takih primerih bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pojav neželenih učinkov zdravila lahko pričakujemo pri približno 5 % bolnikov. Najpogosteje poročajo o driski in glavobolu, oba neželena učinka se pojavita pri približno 1 % bolnikov. Poročajo o naslednjih neželenih učinkih, povezanih s pantoprazolom.

Pogostnost neželenih učinkov je v spodnji tabeli opredeljena, kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih preskušanjih in v obdobju po trženju zdravila

	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija, levkopenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemije in zvišane ravni lipidov (trigliceridov, holesterola), spremembe telesne mase		hiponatriemija
Psihiatrične motnje	motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientacija (in vsa poslabšanja)	halucinacije, zmedenost (zlasti pri bolnikih z nagnjenjem k tem boleznim in poslabšanje simptomov, ki jih bolniki že imajo)
Bolezni živčevja	glavobol, omotičnost			
Bolezni oči		motnje vida/zamegljen vid		
Bolezni prebavil	driska, navzea/bruhanje, napenjanje in vetrovi, zaprtje, suha usta, bolečine in občutek nelagodja			

	v trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje ravni jetrnih encimov (transaminaz, γ -GT)	zvišan bilirubin		hepatocelularna poškodba, zlatenica, hepatocelularna odpoved
Bolezni kože in podkožnega tkiva	izpuščaj/eksantem, srbenje	koprivnica, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, multiformni eritem, preobčutljivost za svetlobo
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mialgija		
Bolezni sečil				intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost in slabo počutje	zvišana telesna temperatura, periferni edemi		

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh simptomi prevelikega odmerjanja niso znani.

Odmerke do 240 mg intravensko, ki so jih dajali preiskovancem v dveh minutah, so ti dobro prenašali. Zaradi obsežne vezave na beljakovine se z dializo odstranijo samo majhne količine pantoprazola.

Posebnih priporočil v primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni, izvaja se simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci protonske črpalke
Oznaka ATC: A02BC02

Mehanizem delovanja

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

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko, to je ciklični sulfenamid, pretvori v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira encim H^+,K^+ -ATP-azo, to je končna stopnja pri tvorbi klorovodikove kisline v želodcu.

Zaviranje je odvisno od velikosti odmerka in vpliva tako na osnovno (bazično) kot na izzvano (stimulirano) izločanje želodčne kisline. Pri večini bolnikov simptomi zgage in regurgitacije izginejo v enem tednu. Pantoprazol zmanjša kislost v želodcu in s tem zviša raven gastrina sorazmerno z zmanjšanjem kislosti. Zvišanje ravni gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnega receptorja, lahko vpliva na izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Učinek je enak ne glede na to, ali se zdravilo daje peroralno ali intravensko.

Vrednosti gastrina, izmerjenega na tešče, se po jemanju pantoprazola povečajo. Pri kratkotrajni uporabi zdravila v večini primerov ne presežejo zgornje meje območja normalnih vrednosti. Med dolgotrajnim zdravljenjem se ravni gastrina v večini primerov podvojijo. Čezmerno povečanje se pojavi samo v posameznih primerih. Posledica tega je, da se med dolgotrajnim zdravljenjem v majhnem številu primerov pojavi blago do zmerno povečanje števila specifičnih endokrinih celic (ECL) v želodcu (enostavna do adenomatozna hiperplazija). Vendarle pa, sodeč po do zdaj opravljenih raziskavah, pri ljudeh niso ugotovili nastajanja karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali rakavih sprememb v želodcu, kakršne so odkrili v raziskavah pri živalih (glejte poglavje 5.3).

Klinična učinkovitost

V retrospektivni analizi 17 študij, v katere je bilo vključenih 5960 bolnikov z gastro-zofagealno refluksno boleznijo (GERB), ki so prejeli 20 mg odmerka pantoprazola kot monoterapijo, so bili simptomi, povezani s kislinskim refluksom, npr. zgago in regurgitacijo kisline, ovrednoteni v skladu s standardizirano metodologijo. Izbrane študije so morale vključevati vsaj eno preverjanje simptomov refluksa kisline po dveh tednih. Diagnoza GERB je v teh študijah temeljila na endoskopski oceni, z izjemo ene študije, v kateri je vključitev bolnikov temeljila samo na simptomatologiji.

V teh študijah je bil odstotek bolnikov, pri katerih so simptomi zgage popolnoma izginili po sedmih dneh, med 54,0 in 80,6 odstotka v skupini, ki je prejela pantoprazol. Po 14 dneh so simptomi zgage popolnoma izginili pri 62,9 do 88,6 odstotka bolnikov, po 28 dneh pa pri 68,1 do 92,3 odstotka bolnikov.

Učinki popolne odprave simptomov regurgitacije kisline so bili podobni kot pri lažšanju simptomov zgage. Po sedmih dneh je znašal odstotek bolnikov, pri katerih so simptomi regurgitacije kisline popolnoma izginili, med 61,5 in 84,4 odstotka, po 14 dneh med 67,7 in 90,4 odstotka ter po 28 dneh med 75,2 in 94,5 odstotka bolnikov.

Pantoprazol se je v vseh primerih izkazal kot boljši od placeba in H₂RA in ne slabši kot drugi zaviralci protonske črpalke. Stopnja odprave simptomov refluksa kisline je bila precej neodvisna od začetne stopnje GERB.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika se po enkratnem ali večkratnem dajanju ne razlikuje. Pri odmerkih pantoprazola v razponu od 10 do 80 mg je plazemska kinetika linearna, tako pri peroralnem kot pri intravenskem dajanju.

Absorpcija

Pantoprazol se po peroralnem dajanju popolnoma in hitro absorbira. Ugotovili so, da absolutna biološka uporabnost pri tabletah znaša okrog 77 odstotkov. V povprečju so

najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) 1–1,5 µg/ml dosežene približno v dveh do dveh urah in pol po zaužitju (t_{max}) enkratnega 20-miligramskega odmerka, te vrednosti pa ostanejo nespremenjene tudi po večkratnem dajanju. Sočasen vnos hrane ne vpliva na biološko uporabnost (AUC ali C_{max}), poveča pa se variabilnost časovnega zamika (t_{lag}).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve znaša približno 0,15 l/kg, obseg vezave na beljakovine pa približno 98 odstotkov.

Presnova in izločanje

Očistek je približno 0,1 l/h/kg, končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) približno eno uro. Poročali so o nekaj ljudeh, pri katerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko parietalnih celic razpolovni čas izločanja ni v sorazmerju z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranjem izločanja kisline).

Pantoprazol se skoraj izključno presnavlja v jetrih. Najpomembnejši način izločanja njegovih presnovkov je preko ledvic (okrog 80 odstotkov), preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek tako v serumu kot v seču je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno eno uro in pol) ni dosti daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic

Kadar se pantoprazol daje bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (tudi pri bolnikih na dializi, ki odstrani zanemarljivo količino pantoprazola), odmerka ni treba zmanjšati. Tako kot pri zdravih osebah je razpolovni čas pantoprazola kratek. Čeprav ima glavni presnovek daljši razpolovni čas (od dve do tri ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do kopičenja.

Okvarjeno delovanje jeter

Po dajanju pantoprazola bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter (razredi A, B in C po Child-Pughu) se je razpolovni čas podaljšal na tri do sedem ur, vrednosti AUC pa so se povečale za faktor 3–6, medtem ko se je največja plazemska koncentracija (C_{max}) povečala komaj opazno, za faktor 1,3 v primerjavi z zdravimi osebami.

Starejši bolniki

Rahlo povečanje AUC in C_{max} , ki so ga opazili pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mladimi, ni klinično pomembno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so v dve leti trajajočih študijah karcinogenosti ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so pri eni študiji v predželodcu podgan odkrili skvamozne celične papilome. Mehanizem, ki privede do nastanka rakavih tvorbov v želodcu s substituiranimi benzimidazoli, so natančno preučili in zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno zvišane ravni serumskega gastrina, do katerih pride pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki.

V dve leti trajajočih raziskavah pri glodavcih so pri podganah (samo v eni študiji pri podganah) in mišjih samicah opazili zvečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi obsežnega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

V dve leti trajajoči raziskavi so pri skupini podgan, ki so dobivale največje odmerke (200 mg/kg), opazili rahlo zvečanje števila neoplastičnih sprememb v ščitnici. Pojav teh neoplazem je povezan s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker je terapevtski odmerek pri človeku majhen, ni pričakovati nobenih neželenih učinkov na ščitnici.

V študijah na živalih (podganah) je bil opaženi NOAEL (odmerek, pri katerem še ni opaziti neželenega učinka = No Observed Adverse Effect Level) za embriotoksičnost 5 mg/kg. Raziskave niso odkrile nobenih dokazov o zmanjšani plodnosti ali teratogenih učinkih. Prehajanje preko posteljice so raziskovali na podganah in ugotovili, da se povečuje s trajanjem brejosti. Posledica tega je, da je malo pred porodom koncentracija pantoprazola v plodu povečana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

kalcijev stearat
mikrokristalna celuloza
krospovidon (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (vrsta EXF)
brezvodni natrijev karbonat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga:

hipromeloza
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 400
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
polisorbat 80
rdeče 4R (E124)
kinolinsko rumeno (E104)
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
triethylcitrat

Črnilo:

makrogol 600
šelak
povidon
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Samo za HDPE-vsebnike:

Rok uporabnosti po prvem odprtju HDPE-vsebnika: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti Alu-OPA/Alu/PVC: 7, 14 gastrorezistentnih tablet.

HDPE-vsebnik s polipropilensko zaporko z navojem in s sušilnim sredstvom: 7, 14 gastrorezistentnih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-2705/10 za 7 tbl.

5363-I-2706/10 za 14 tbl.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 11. 2010