

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Acipan 40 mg gastrorezistentne tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 2 mikrograma azo barvila rdeče 4R (E 124).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Tableta je rumene barve, obložena in ovalne oblike, velika približno 11,7 x 6,0 mm.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Acipan je pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, indicirano za:

- zdravljenje refluksnega ezofagitisa.

Zdravilo Acipan je pri odraslih indicirano za:

- eradikacijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaciji s primernim antibiotičnim zdravljenjem pri bolnikih s *H. pylori* povezanimi razjedami.
- zdravljenje razjede želodca in dvanajstnika.
- zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindrom in drugih patoloških stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki stari 12 let in starejši

Refluksni ezofagitis

Ena tableta zdravila Acipan 40 mg na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Acipan 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 so *H. pylori* pozitivni, je treba s kombiniranim zdravljenjem doseči eradikacijo bakterije. Upoštevati je treba uradne smernice (npr. nacionalna priporočila) glede bakterijske odpornosti in primerne uporabe ter predpisovanja protimikrobnih zdravil. Odvisno od vzorca odpornosti so za eradikacijo *H. pylori* priporočene naslednje kombinacije:

- a) dvakrat na dan eno 40 mg tableto zdravila Acipan
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksisilina
+ dvakrat na dan 500 mg klaritromicina
- b) dvakrat na dan eno 40 mg tableto zdravila Acipan
+ dvakrat na dan 400 - 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)
+ dvakrat na dan 250 - 500 mg klaritromicina
- c) dvakrat na dan eno 40 mg tableto zdravila Acipan
+ dvakrat na dan 1000 mg amoksisilina
+ dvakrat na dan 400 - 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)

Pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo infekcije s *H. pylori* moramo vzeti drugo tableto zdravila Acipan 40 mg 1 uro pred večerjo. Kombinirano zdravljenje običajno traja 7 dni in se lahko podaljša za nadaljnjih 7 dni, s skupnim trajanjem do dva tedna. Če je po tem času potrebno nadaljnje zdravljenje, da se zagotovi popolna zacelitev razjede, je indiciran pantoprazol s priporočenimi odmerki za razjedo želodca in dvanajstnika.

Če kombinirano zdravljenje ne pride v poštev, na primer če bolnik ni okužen s *Helicobacter pylori*, je priporočljivo dajanje naslednjih odmerkov zdravila Acipan 40 mg kot samostojnega zdravila:

Zdravljenje razjede želodca

Ena tableta zdravila Acipan 40 mg na dan. V posameznih primerih je mogoče odmerek podvojiti (povečati na 2 tableti zdravila Acipan 40 mg na dan), predvsem kadar z drugimi načini zdravljenja ni bilo mogoče doseči izboljšanja. 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 Acipan 40 mg na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje na 2 tableti zdravila Acipan 40 mg na dan), predvsem kadar ni odziva na druge oblike zdravljenja. Razjeda dvanajstnika se na splošno pozdravi v 2 tednih. Če dvotedensko zdravljenje ne zadošča, dosežemo ozdravitev v večini primerov v naslednjih 2 tednih.

Zollinger-Ellisonov sindrom in druge motnje s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline

Pri dolgotrajnem zdravljenju Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih motenj s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline je začetni odmerek 80 mg pantoprazola (dve tableti zdravila Acipan 40 mg) na dan.

Po tem je mogoče odmerke povečevati ali zmanjševati, in sicer ob upoštevanju meritev izločanja želodčne kisline. Pri odmerkih, ki presegajo 80 mg dnevno, je treba odmerek razdeliti na dva dnevna odmerka. Začasno se lahko odmerek pantoprazola poveča tudi nad 160 mg, vendar to ne sme trajati dlje, kot je potrebno za doseganje zadovoljivega nadzora izločanja kisline.

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se ne sme preseči dnevnega odmerka 20 mg pantoprazola (1 tableta 20 mg pantoprazola). Zdravila Acipan 40 mg ne smejo v kombiniranem zdravljenju pri eradikaciji bakterije *H. pylori* jemati bolniki z zmerno do hudo disfunkcijo jeter, ker za zdaj še ni dovolj razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Acipan 40 mg pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Zdravila Acipan 40 mg ne smejo v kombiniranem zdravljenju pri eradikaciji bakterije *H. pylori* jemati bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic, ker za zdaj še ni dovolj razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Acipan 40 mg pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablet se ne sme žvečiti ali zdrobiti, pogoltniti jih je treba cele z nekaj vode 1 uro pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba pri zdravljenju s pantoprazolom, posebno pri dolgotrajnem zdravljenju, redno spremljati jetrne encime. V primeru povišanja jetrnih encimov je treba zdravljenje z zdravilom Acipan 40 mg prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Kombinirano zdravljenje

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

Malignom želodca

Simptomatski odziv na pantoprazol lahko zakrije simptome malignoma želodca in 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 prisotnega želodčnega ulkusa oziroma suma nanj, je treba izključiti malignom.

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

Sočasno jemanje z zaviralci proteaze HIV

Sočasna uporaba pantoprazola z zaviralci proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od kislega pH v želodcu, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti 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, lahko pantoprazol, kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 ali če se opazijo odgovarjajoči klinični simptomi.

Dolgotrajno zdravljenje

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

Okužbe prebavil, povzročene z bakterijami

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

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se z zaviralci protonске črpalke, kot je pantoprazol, zdravili najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o pojavu hude hipomagneziemije. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanični krči, delirij, krči, omotičnost in ventrikularna aritmija, vendar se lahko začnejo prikriti in jih pogosto spregledamo. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljšala po dodajanju magnezija in prenehanju jemanja zaviralca protonске črpalke.

Pri bolnikih, za katere se predvideva dolgotrajno zdravljenje ali ki jemljejo zaviralce protonске črpalke z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o meritvah ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonске črpalke, zlasti kadar so uporabljeni v visokih odmerkih in dlje časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali ob prisotnosti drugih prepoznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10–40 %. Določen del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo prejemati ustrezno zdravljenje v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa morajo tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

Resni neželeni učinki na koži (SCAR)

V povezavi s pantoprazolom so z neznano pogostnostjo poročali o resnih neželenih učinkih na koži (SCAR), vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba pantoprazol takoj ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

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 artralgija, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Acipan. 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.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogrinina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj 5 dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Acipan (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Zdravilo Acipan vsebuje barvilo in natrij

To zdravilo vsebuje azo barvilo rdeče 4R (E 124), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s farmakokinetiko absorpcije, odvisno od pH

Zaradi temeljitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol vpliva na absorpcijo drugih zdravil, pri katerih je pH v želodcu pomemben dejavnik peroralne biološke uporabnosti, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itakonazol, posakonazol in druga zdravila, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze HIV

Sočasno jemanje pantoprazola z zaviralci proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od kislega pH v želodcu, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). Če je po presoji kombinacija zaviralcev proteaze HIV in zaviralca protonske črpalke neizogibna, se priporoča skrbno klinično spremljanje (npr. virusnega bremena). Odmerka 20 mg pantoprazola na dan se ne sme preseči. Odmerke zaviralca proteaze HIV bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulant (fenprokumon ali varfarin)

Sočasno jemanje pantoprazola z varfarinom ali fenprokumonom ni vplivalo na farmakokinetiko varfarina, fenprokumona ali vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*), vendar so pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zaviralce protonske črpalke in varfarin ali fenprokumon, poročali o povečani vrednosti INR in protrombinskega časa. Povečana vrednost INR in protrombinskega časa lahko povzroči neobičajne krvavitve in celo smrt. Pri bolnikih, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, je morda treba spremljati pojav povečane vrednosti INR in protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi velikih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so poročali o povišani ravni metotreksata pri nekaterih bolnikih. Zato je v primerih, kjer se uporablja velik odmerek metotreksata, na primer pri raku ali psoriasi, potrebno premisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obširno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Glavna metabolična pot je demetilacija s CYP2C19 in druge metabolične poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se tudi presnavljajo po teh poteh, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij.

Medsebojnega delovanja pantoprazola z drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo z istim encimskim sistemom, ni mogoče izključiti.

Rezultati iz različnih študij medsebojnega delovanja so pokazali, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot sta kofein, teofilin), CYP2C9 (kot so piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kot je metoprolol), CYP2E1 (kot je etanol) ali ne vpliva na s p-glikoproteinom povezano absorpcijo digoksina.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

Narejene 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 encima CYP2C19, kot je fluvoksamin, lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih, ki se dolgoročno zdravijo z velikimi odmerki pantoprazola ali bolnikih z okvaro jeter, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo s tema encimskima sistemoma.

Interakcije med zdravilom in laboratorijskimi testi

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih nekaterih presejalnih testov urina za določanje tetrahidrokanabinola (THC) pri bolnikih, ki so prejeli pantoprazol. Za preverjanje pozitivnih rezultatov je treba razmisliti o alternativni potrditveni metodi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na malformacije ali okvare pri zarodku oziroma novorojenčku zaradi toksičnosti pantoprazola.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je med nosečnostjo uporabi zdravila Acipan bolje izogibati.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. O izločanju pantoprazola v materino mleko pri človeku ni dovolj podatkov, vendar so o njem že poročali. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zato se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Acipan, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Acipan za mater.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost pri uporabi pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Acipan nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavijo se lahko neželeni učinki kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če jih bolniki opazijo, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželene učinke lahko pričakujemo pri 5 % bolnikov.

Spodnja tabela navaja poročane neželene učinke pantoprazola razvrščene po naslednji klasifikaciji pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Vseh neželenih učinkov, zabeleženih v obdobju po prihodu zdravila na trg, ni mogoče uvrstiti v ustrezno pogostnost in so zato navedeni v klasifikaciji »neznana pogostnost«.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih študijah in poročilih o izkušnjah po prihodu zdravila na trg.

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombocitopenija; levkopenija; pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemija in povišani lipidi (trigliceridi, holesterol); spremembe telesne teže		hiponatriemija; hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); hipokalcemija ¹ ; hipokaliemija ¹
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)

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja		glavobol; omotica	motnje okusa		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida/ zamegljen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska; slabost / bruhanje; napihovanje in napenjanje v trebuhu; zaprtost; suha usta; bolečine in neugodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povišani jetrni encimi (transaminaze, γ-GT)	povišan bilirubin		poškodba jeter; zlatenica; odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izbruh izpuščaja/ eksantema; srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens- Johnsonov sindrom; Lyellova bolezen (TEN); multiformni eritem; fotosenzitivnost ; subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4); reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija; mialgija		mišični krči ²
Bolezni sečil					tubulointersticijski nefritis (TIN) (z možnim napredovanjem v ledvično odpoved)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Organski sistem					
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost in slabo počutje	zvišana telesna temperatura; periferni edem		

¹ Hipokalcemija in/ali hipokaliemija je lahko povezana s pojavom hipomagneziemije (glejte poglavje 4.4)

² Mišični krči kot posledica neravnovesja elektrolitov

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh simptomi prevelikega odmerjanja niso znani.

Sistemska izpostavljenost z odmerki do 240 mg, danimi intravensko v 2 minutah, so preiskovanci dobro prenašali.

Pantoprazol je pretežno vezan na beljakovine, zato ga je težko dializirati.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni nobenih specifičnih priporočil za zdravljenje, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja.

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 zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu s specifičnim zaviranjem protonske črpalke parietalnih celic.

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko 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 odmerka in vpliva tako na primarno kot na spodbujeno izločanje želodčne kisline. Pri večini bolnikov pride do prenehanja simptomov v dveh tednih. Kot pri

ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 zdravljenje s pantoprazolom zmanjša kislost v želodcu in s tem poveča raven gastrina sorazmerno z zmanjšanjem kislosti. Povečanje koncentracije gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnega receptorja, lahko zavira 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.

Farmakodinamični učinki

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. Do prevelikega povečanja pa pride 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 adenomatidna hiperplazija). Vendarle pa, sodeč po do sedaj opravljenih raziskavah, pri ljudeh niso ugotovili nastajanja karcinoidnih predhodnikov (atipična hiperplazija) ali rakavih sprememb v želodcu, kakršne so odkrili v raziskavah pri živalih (glejte poglavje 5.3).

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane 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.

Pri dolgotrajnem zdravljenju, ki presega eno leto, ne moremo popolnoma izključiti vpliva na endokrine parametre 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. V povprečju so največje plazemske koncentracije 2–3 µg/ml dosežene v približno 2,5 urah po zaužitju, te vrednosti pa ostanejo nespremenjene tudi po večkratnem dajanju.

Farmakokinetika se ne spreminja po enkratnem ali večkratnem dajanju. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna, tako pri peroralnem kot tudi pri intravenskem dajanju.

Absolutna biološka razpoložljivost tablete znaša približno 77 %. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na AUC, na maksimalno koncentracijo v serumu in na biološko razpoložljivost. S sočasnim vnosom hrane se bo povečala samo variabilnost v časovnem zamiku.

Porazdelitev

Obseg vezave pantoprazola na serumske beljakovine znaša približno 98 %. Porazdelitveni volumen znaša približno 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Učinkovina se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna presnovna pot je demetilacija 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 bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko

parietalnih celic razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranje izločanja kisline).

Glavna pot izločanja njegovih presnovkov je skozi ledvice (okrog 80 %), 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 1,5 ure) ni dosti daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima funkcionalnega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih se presnova 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 s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobri presnavljalci). Srednje najvišje koncentracije v plazmi so se povečale za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na način odmerjanja pantoprazola.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (vključno z bolniki na dializi) odmerka pantoprazola ni treba zmanjšati. Tako kot pri zdravih osebah je biološki razpolovni čas pantoprazola kratek. Dializirajo se samo zelo majhne količine pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek zmerno podaljšan biološki razpolovni čas (2–3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do kopičenja.

Okvara jeter

Čeprav se je pri bolnikih z jetno cirozo (razreda A in B po Childu) razpolovni čas podaljšal na vrednost med 7 in 9 ur, vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa so se povečale s faktorjem 5 do 7, se je največja plazemska koncentracija komaj opazno povečala s faktorjem 1,5 v primerjavi z zdravimi osebami.

Starejši

Tudi rahlo povečanje površine pod krivuljo (AUC) in C_{max} , ki so ga opazili pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mladimi, ni klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Po enkratnih peroralnih odmerkih 20 mg ali 40 mg pantoprazola pri otrocih v starosti 5-16 let sta bila AUC in C_{max} v območju vrednosti, ki ustreza vrednostim odraslih.

Po enkratnih intravenskih odmerkih 0,8 ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih v starosti 2-16 let ni bilo statistično pomembne povezave med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. AUC in volumen distribucije sta bila skladna s podatki za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah so v dve leti trajajočih raziskavah kancerogenosti ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so pri eni raziskavi v predželodcu podgan odkrili skvamozne celične papilome. Mehanizem, ki privede do nastanka rakavih tvorbo v želodcu s substituiranimi benzimidazoli, so natančno preučili in zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno povečane ravni serumskega gastrina, do katerih pride pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki. V dve leti trajajočih raziskavah pri glodavcih so pri podganah in samicah miši opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi obsežnega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

V skupini podgan, ki so prejemale največje odmerke (200 mg/kg), so opazili rahel porast 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 nizek, ni pričakovati nobenih neželenih učinkov na ščitnici.

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 zdravlila nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri dojenih podganih 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 pri 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 (tip A),
hidroksipropilceluloza (vrsta EXF),
brezvodni natrijev karbonat,
koloidni brezvodni silicijev dioksid.

Obloga:

hipromeloza,
rumeni železov oksid (E 172),
makrogol 400,
metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer (1:1),
polisorbat 80,
rdeče 4R (E 124),
kinolinsko rumeno (E 104),
natrijev lavrilsulfat,
titanov dioksid (E 171),
triethylcitrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6 mesecev po odprtju HDPE vsebnika

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti Al/OPA/Al/PVC: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56 x 1, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 140 ali 168 gastrozistentnih tablet.

HDPE vsebnik s polipropilensko zaporko z navojem in sušilnim sredstvom ali integriranim sušilnim sredstvom: 14, 28, 56, 98, 100, 105, 250 ali 500 gastrozistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/07/00109/026-050,052

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.10.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 05.11.2010

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 2. 2025