

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Nolpaza 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg pantoprazola v obliki 22,55 mg natrijevega pantoprazolata seskvihidrata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 18 mg sorbitola (E420) in 2,36 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Tablete so svetlo rjavkasto rumene barve, rahlo izbočene, ovalne, filmsko obložene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in mladostniki stari 12 let ali več

- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolezen
- Dolgotrajno zdravljenje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa

Odrasli

- Preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika, ki jih povzročajo neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) pri bolnikih z visokim tveganjem, ki potrebujejo stalno zdravljenje z NSAR (glejte poglavje 4.4)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki stari 12 let ali več

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolezen

Priporočeni peroralni odmerek je ena gastrorezistentna tableta Nolpaza 20 mg na dan. Olajšanje simptomov običajno dosežemo v 2–4 tednih. Kadar to ne zadošča, bo olajšanje simptomov običajno doseženo v naslednjih 4 tednih. Po umiritvi simptomov lahko ponovno pojavljanje simptomov zdravimo z odmerkom 20 mg enkrat dnevno po potrebi. Če z zdravljenjem po potrebi ni mogoče vzdrževati zadostnega nadzora nad simptomi, je smiselno preiti na trajno zdravljenje.

Dolgotrajno zdravljenje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa

Za dolgotrajno zdravljenje priporočamo vzdrževalni odmerek ene gastrorezistentne tablete Nolpaza 20 mg na dan, ki ga v primeru ponovitve bolezni povečamo na 40 mg pantoprazola na dan. V tem primeru so na razpolago tablete Nolpaza 40 mg. Po ozdravitvi lahko odmerek pantoprazola

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zmanjšamo na 20 mg.

Odrasli

Preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika, ki jih povzročajo neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) pri bolnikih z visokim tveganjem, ki potrebujejo stalno zdravljenje z NSAR
Priporočeni peroralni odmerek je ena gastrorezistentna tableta Nolpaza 20 mg na dan.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati.

Starostniki

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Nolpaza pri otrocih mlajših od 12 let ni priporočljiva.

Način uporabe

Tablete se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Treba jih je zaužiti 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.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter moramo pri zdravljenju s pantoprazolom, posebno pri dolgotrajnem zdravljenju, redno spremljati jetrne encime. V primeru povečanja jetrnih encimov zdravljenje prekinemo (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje z NSAR

Uporabo zdravila Nolpaza 20 mg za preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika, ki jih povzročajo neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), je treba omejiti na bolnike, ki potrebujejo trajno zdravljenje z NSAR in imajo veliko tveganje za pojav gastrointestinalnih zapletov. Tveganje je treba oceniti glede na posamezne dejavnike tveganja, npr. starost (nad 65 let), anamnestične podatke o razjedi želodca ali dvanajstnika ali krvavitvi iz zgornjega dela prebavnega trakta.

Maligna neoplazma želodca

Zdravljenje s pantoprazolom lahko zakrije simptome maligne neoplazme želodca in prepreči pravočasno diagnosticiranje. Ob pojavu kateregakoli alarmantnega simptoma (npr. znatne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) ali v primeru suspektne ali prisotne želodčne razjede je treba izključiti malignom, saj zdravljenje s pantoprazolom lahko ublaži simptome in s tem povzroči zakasnitev diagnoze.

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne minejo, pridejo v poštev nadaljnje preiskave.

Sočasna uporaba z zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Vpliv na absorpcijo vitamina B₁₂

Pantoprazol lahko, kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (ciankobalamin) 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 (ciankobalamina) ali če so se pojavili značilni klinični simptomi.

Dolgotrajno zdravljenje

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

Bakterijske okužbe prebavil

Zdravljenje z zdravilom Nolpaza lahko rahlo zveča tveganje za nastanek okužb prebavil z bakterijami, kot sta *Salmonella*, *Campylobacter* in *C. difficile*.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravijo vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8) Pri večini bolnikov se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je treba razmisliti o merjenju koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in nato občasno med zdravljenjem.

Zlom kolka, zapestja ali hrbtenice

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), lahko rahlo povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja ali hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali če obstajajo drugi znani dejavniki tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10 do 40 % povečajo skupno tveganje za zlom. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine vitamina D in kalcija.

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 Nolpaza. 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

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 z zdravilom Nolpaza (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.

Sorbitol (E420)

To zdravilo vsebuje 18 mg sorbitola v eni tableti, kar je enako 0,24 mg/kg telesne mase (pri povprečni telesni masi 75 kg).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s pH odvisno farmakokinetiko absorpcije

Zaradi izrazitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol znatno vpliva na absorpcijo peroralnih zdravil, katerih biološka razpoložljivost je odvisna od pH vrednosti želodčnega soka, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, in druga zdravila, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Če je kombinacija zaviralcev proteaze virusa HIV z zaviralcem protonske črpalke po presoji neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje (npr. virusnega bremena). Odmerek 20 mg pantoprazola na dan naj ne bo presežen. Odmerek zaviralca proteaze virusa HIV bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ali varfarin)

Pri sočasni uporabi pantoprazola in varfarina ali fenprokumona vplivov na farmakokinetiko varfarina in fenprokumona ali vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*) niso opazili. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci protonske črpalke in varfarinom ali fenprokumonom, poročali o povečanju vrednosti INR in podaljšanju protrombinskega časa. Povečanje vrednosti INR in podaljšanje protrombinskega časa lahko povzroči nenormalno krvavitev in celo smrt. Bolnike, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bo morda treba nadzirati glede povečanja vrednosti INR in podaljšanja protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju vrednosti metotreksata. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata, npr. pri zdravljenju raka ali psoriaze, bo morda treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom.

Druge raziskave o interakcijah

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

Raziskave o interakcijah drugih zdravil, ki se presnavljajo po istih poteh, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično zaznavnih interakcij.

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Interakcij med pantoprazolom in drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo s pomočjo istega encimskega sistema, ni mogoče izključiti.

Rezultati številnih raziskav o medsebojnem delovanju so pokazali, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. kofein, teofilin), CYP2C19 (npr. piroksikam, diklofenak, naprokseno), CYP2D26 (npr. metropolol) ali CYP2E1 (npr. etanol) in da ne vpliva na absorpcijo digoksina, ki je povezana s p-glikoproteinom.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

Naredili so raziskave medsebojnega delovanja ob sočasnem dajanju pantoprazola in ustreznega antibiotika (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Klinično pomembnih interakcij niso odkrili.

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, verjetno lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki pantoprazola ali bolnikih z okvaro jeter, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, 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

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost zdravila Nolpaza.

Raziskave na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Nolpaza bolje izogibati.

Dojenje

Raziskave na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko, prejeta pa so bila poročila o izločanju v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja oziroma o nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nolpaza mora temeljiti na primerjavi koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Nolpaza za žensko.

Plodnost

Raziskave na živalih niso pokazale zmanjšanja plodnost po dajanju pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nolpaza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavijo se lahko neželeni učinki kot so vrtoglavica 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.

V naslednji tabeli so neželeni učinki razvrščeni po naslednji klasifikaciji 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 ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za vse neželene učinke, o katerih so poročali v obdobju po trženju, ni možno določiti pogostnosti in so zato omenjeni pod "neznana" pogostnost.

V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih raziskavah in poročilih o izkušnjah po trženju

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Organski sistemi					
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; hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); hipokalcemija ¹ ; hipokaliemija ¹
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	neorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije; zmedenost, (predvsem pri bolnikih s predispozicijami pa tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni)
Bolezni živčevja		glavobol; vrtoglavica	motnje okušanja		parestezije
Očesne bolezni			motnje vida / nejasen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska; slabost/bruhanje; napihovanje in napenjanje v trebuhu; zaprtje; suha usta; bolečine in neugodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter,		povišani jetrni encimi	povišan bilirubin		poškodba jeter; zlatenica; odpoved

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost Organski sistemi	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
žolčnika in žolčevodov		(transaminaze, γ -GT)			jeter
Bolezni kože in podkožja		kožni osip, izbruh izpuščaja, srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnson sindrom; Lyellova bolezen; multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kožni eritematozni lupus (<i>glejte poglavje 4.4</i>); reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (<i>glejte poglavje 4.4</i>)	artralgija; mialgija		mišični krči ²
Bolezni sečil					intersticijski nefritis (z možnostjo napredovanja v ledvično odpoved)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija; utrujenost in slabo počutje	povišana 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 ulica 22

SI-1000 Ljubljana

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Simptomi

Znaki prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.

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

Zdravljenje

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

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja, ni nobenih posebnih 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 zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu, s specifičnim delovanjem na protonsko črpalko parietalnih celic.

Pantoprazol se pretvori v svojo aktivno obliko v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira H^+ , K^+ ATPazni encim, to je končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje tako na osnovno kot tudi na izzvano izločanje kisline. Pri večini bolnikov dosežemo izginotje simptomov v 2 tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 zdravljenje s pantoprazolom zmanjša kislost v želodcu in zato zviša gastrin sorazmerno znižanju 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 (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek je enak ne glede na to ali damo zdravilno učinkovino peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina se po pantoprazolu na prazen želodec zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje meje normale. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se nivoji gastrina večinoma podvojijo. Do izjemnega porasta pride samo v posameznih primerih. Kot posledica tega pride pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov do rahlega ali zmerne porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL) celic (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih raziskavah na ljudeh ni nikoli prišlo do tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih našli pri poskusih na 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

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

Na osnovi raziskav na živalih ne moremo povsem izključiti možnosti, da dolgotrajno zdravljenje s pantoprazolom (daljše od 1 leta) ne povzroči sprememb v hormonskih vrednosti ščitnice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pantoprazol se hitro absorbira in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi že po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku. V povprečju dosežemo maksimalno plazemsko koncentracijo 1–1,5 µg/ml v 2–2,5 urah po zaužitju. Te vrednosti ostanejo nespremenjene tudi po večkratnem jemanju. Farmakokinetika se ne spreminja po enkratnem ali večkratnem dajanju. Pri odmerkih pantoprazola od 10 mg do 80 mg je plazemska kinetika linearna, tako pri peroralnem kot tudi pri intravenskem dajanju. Absolutna biološka razpoložljivost pri tabletah je okrog 77 %. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na AUC, na maksimalno koncentracijo v serumu in na biološko razpoložljivost, spremeni se samo začetek njegovega delovanja.

Porazdelitev

Vezava pantoprazola na serumske beljakovine je okrog 98-odstotna. Volumen porazdelitve je okrog 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna metabolična pot je demetilacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge metabolične poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas je približno 1 ura, očistek pa okrog 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonske črpalke parietalnih celic razpolovni čas ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranje izločanja kisline). Glavna pot izločanja njegovih presnovkov je prek ledvic (okrog 80 %), preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek v serumu in v urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (okrog 1,5 ure) ni dosti daljši od pantoprazolovega.

Posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima delujočega encima CYP2C19 in jih imenujemo šibki presnavljalci. Pri teh posameznikih se metabolizem pantoprazola verjetno katalizira predvsem prek CYP3A4. Po vnosu enkratnega odmerka 40 mg pantoprazola je bila pri šibkih presnavljalcih povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa približno 6-krat večja kot pri osebah z delujočim encimom CYP2C19 (močni presnavljalci). Povprečne vrednosti maksimalnih koncentracij v plazmi so se povečale za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na način odmerjanja pantoprazola.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo (tudi pri dializnih bolnikih) odmerka pantoprazola ni treba zmanjšati. Kot pri zdravih osebah je njegov razpolovni čas 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 akumulacije.

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno cirozo (razreda A in B po Childu) se je razpolovni čas podaljšal na 3–6 ur, AUC vrednosti so narasle s faktorjem 3–5, najvišja plazemska koncentracija pa s faktorjem 1,3 v primerjavi

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

z zdravimi osebami.

Starostniki

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

Pediatrična populacija

Po enkratnih peroralnih odmerkih 20 mg ali 40 mg pantoprazola pri otrocih v starosti 5–16 let sta bila površina pod krivuljo (AUC) in C_{max} v območju vrednosti, ki ustreza vrednosti odraslih.

Po enkratnih i.v. 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 maso. AUC in volumen distribucije sta bila skladna s podatki za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi klasičnih raziskav farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponovljenih odmerkih in genotoksičnosti ne odkrivajo nobenega posebnega tveganja pri človeku.

Pri podganah so v dvoletnih karcinogenetskih raziskavah 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 visokimi odmerki. V dvoletnih raziskavah so pri podganah in mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi močno povečanega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

Rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici so opazili pri skupini podgan, ki so v dvoletni raziskavi dobivale največje odmerke (200 mg/kg) pantoprazola. Pojavnost teh neoplazem je povezana s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku nizki, na ščitnici ni pričakovati neželenih 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 zdravlila 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 jasan. 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 motnje fertilitnosti ali teratogenih učinkov.

Prehajanje skozi placento 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:

manitol (E421)

krospovidon (E1202)

natrijev karbonat

sorbitol (E420)

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kalcijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

povidon (E1201)

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

propilenglikol (E1520)

30 % disperzija kopolimera (1 : 1) metakrilne kisline in etilakrilata

natrijev lavrilsulfat

polisorbat 80 (E433)

makrogol 6000

smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 14 gastrozistentnih tablet (1 pretisni omot po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 gastrozistentnih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 gastrozistentnih tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 56 gastrozistentnih tablet (4 pretisni omoti po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 60 gastrozistentnih tablet (4 pretisni omoti po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 84 gastrozistentnih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 gastrozistentnih tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/07/01122/001-005

H/07/01122/013, 015

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 3. 2023