

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Nolpaza control 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

- sorbitol (E420): 18 mg/tableto

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

Zdravilo Nolpaza control je indicirano za kratkotrajno zdravljenje simptomov refluksa (npr. zgaga, regurgitacija kisline) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg pantoprazola (1 tableta) na dan.

Mogoče bo za doseg zmanjšanja simptomov potrebno jemati tablete 2–3 dni zaporedoma. Ko simptomi popolnoma izginejo, se mora zdravljenje prekiniti.

Zdravljenje ne sme trajati dlje kot 4 tedne brez posveta pri zdravniku.

Če ne pride do olajšanja simptomov v 2 tednih neprekinjenega zdravljenja, je treba bolnika napotiti na posvet k zdravniku.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih in pri tistih z okvarjeno ledvično ali jetrno funkcijo ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba Nolpaza control 20 mg gastrorezistentnih tablet pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva.

Način uporabe

Nolpaza control 20 mg gastrorezistentne tablete se ne smejo žvečiti ali zdrobiti, tablete se pogoltnejo cele s tekočino pred obrokom.

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno zdravljenje skupaj s pantoprazolom in z zaviralci proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od pH želodčne kisline, kot so atazanavir, nelfinavir; zaradi znatnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

- Nenamerno izgubljajo telesno maso, postanejo anemični, opazijo krvavitev iz prebavil, imajo motnje pri požiranju, stalno bruhanje ali med bruhanjem opazijo kri. Uporaba tega zdravila lahko zmanjša simptome in povzroči zakasnitev diagnoze resnejšega stanja. V takšnih primerih je treba izključiti maligno obolenje.
- So imeli v preteklosti razjedo želodca ali operacijo na prebavilih.
- Se neprekinjeno simptomatsko zdravijo zaradi prebavnih motenj ali zgage 4 tedne ali več.
- Imajo zlatenico, okvarjeno delovanje jeter ali bolezen jeter.
- Imajo katerokoli drugo resno bolezen, ki vpliva na splošno dobro počutje.
- So starejši od 55 let in so se jim pojavili novi simptomi ali pa so se ti nedavno spremenili.

Bolniki z dolgoročnimi ponavljajočimi se simptomi prebavnih motenj ali zgage morajo redno obiskovati svojega zdravnika. Predvsem bolniki, starejši od 55 let, ki vsakodnevno jemljejo katerokoli zdravilo brez recepta zaradi prebavnih motenj ali zgage, morajo o tem obvestiti svojega farmacevta ali zdravnika.

Bolniki ne smejo sočasno jemati drugega zaviralca protonske črpalke ali antagonist histaminskih receptorjev H₂.

Če je pri bolniku predvidena endoskopija ali dihalni test s sečnino, se mora pred jemanjem tega zdravila posvetovati s svojim zdravnikom.

Bolnikom je treba pojasniti, da tablete niso namenjene za zagotavljanje takojšnjega olajšanja simptomov.

Bolniki utegnejo opaziti zmanjšanje simptomov po približno enem dnevu zdravljenja s pantoprazolom, včasih pa ga je potrebno jemati 7 dni za doseg popolnega nadzora nad zgago. Bolniki ne smejo jemati pantoprazola v preventivne namene.

Bakterijske okužbe prebavil

Zmanjšana kislost v želodcu iz kakršnegakoli razloga - vključno z zaviralci protonske črpalke - poveča število želodčnih bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zdravili za znižanje kislosti nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami *Salmonella*, *Campylobacter* ali *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 artralgijska bolečina, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nolpaza control. 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 sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 control (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

To zdravilo je namenjeno samo za kratkotrajno uporabo (do 4 tedne) (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba opozoriti na dodatna tveganja pri dolgotrajni uporabi zdravil, ter poudariti, da je zanje potreben recept in redno spremljanje.

Pri dolgotrajni uporabi je treba upoštevati naslednja dodatna tveganja:

Vpliv na absorbcijo vitamina B12:

Pantoprazol lahko kot vsa zdravila za znižanje kislosti zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami vitamina v telesu ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 pri dolgotrajnem zdravljenju ali ob upoštevanju ustreznih kliničnih simptomov.

Zlom kosti:

Zaviralci protonske črpalke, še posebej če se uporabljajo v velikih odmerkih in daljša obdobja (> 1 leto), lahko rahlo povečajo tveganje zloma kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših ljudeh ali v prisotnosti drugih priznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo splošno tveganje za zlome za 10–40 %. Del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni zdravljenja v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

Hipomagneziemija:

O resni hipomagneziemiji so poročali pri bolnikih, ki so najmanj tri mesece, a v večini primerov eno leto, zdravljeni z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol. Pojavijo se lahko resni neželeni učinki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, ki pa se lahko pojavijo prikrito in se jih spregleda. V velikem deležu prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomestitvi magnezija in prekinitvi zaviralcev protonske črpalke.

Pri bolnikih, za katere se pričakuje dolgotrajno zdravljenje ali ki prejemajo zaviralce protonske črpalke sočasno z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), naj bi zdravstveni delavci izvajali merjenje ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in redno med zdravljenjem.

Sorbitol (E420)

Zdravilo Nolpaza control vsebuje sorbitol. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

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

Učinek pantoprazola na absorpcijo drugih zdravil

Zdravilo Nolpaza control lahko zmanjša absorpcijo zdravilnih učinkovin, katerih biološka razpoložljivost je odvisna od želodčnega pH (npr. ketokonazol).

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zaviralci proteaze HIV:

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od pH želodčne kisline, kot so atazanavir, nelfinavir, je kontraindicirana zaradi znatnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.3).

Kumarinski antikoagulanti (fenprokumon ali varfarin)

V kliničnih farmakokinetičnih študijah pri sočasni uporabi fenprokumona ali varfarina sicer niso opazili medsebojnega delovanja, vendar pa so med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet pri sočasni uporabi zabeležili nekaj posameznih primerov sprememb vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*). Pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulansi (npr. fenprokumon ali varfarin), je po uvedbi ali zaključku zdravljenja s pantoprazolom ali v primeru njegove neredne uporabe priporočljivo spremljati vrednosti protrombinskega časa/INR.

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 študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obsežno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Pri specifičnih preskušanjih s karbamazepinom, kofeinom, z diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, s fenitoinom, piroksikamom, teofilinom in peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, klinično pomembnih interakcij sicer niso ugotovili, vendar pa medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki se presnavljajo z istim encimskim sistemom, ni mogoče izključiti.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Predklinične študije niso odkrile zmanjšane plodnosti ali teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Nolpaza control 20 mg gastrorezistentne tablete ne uporabljajte med nosečnostjo.

Dojenje

Pantoprazol/presnovke so ugotovili v materinem mleku. Učinek pantoprazola na dojene novorojence/otroke ni znan. Zdravila Nolpaza control 20 mg gastrorezistentne tablete ne smete uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Pri študijah na živalih uporaba pantoprazola ni vplivala na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nolpaza control 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 občutijo, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke lahko pričakujemo pri 5 % bolnikov. Najpogosteje zabeležena neželena učinka sta driska in glavobol, oba se pojavita pri približno 1 % bolnikov.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Pri uporabi pantoprazola so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so v tabeli v nadaljevanju razvrščeni v skladu z navedbo pogostnosti po MedDRA: 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).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih študijah in poročilih o izkušnjah v obdobju trženja

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Organski sistem					
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 povišana vrednost lipidov (trigliceridi, holesterol); spremembe telesne mase		hiponatriemija; hipomagneziemija; hipokalcemija 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		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida / nejasen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez	driska; navzea / bruhanje; napihovanje			mikroskopski kolitis

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
	(benigni)	in napenjanje v trebuhu; zaprtost; suha usta; bolečine in neugodje v trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana vrednost jetrnih encimov (transaminaze, γ -GT)	zvišana vrednost bilirubina		okvara jeter; zlatenica; odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		kožni izpuščaji; srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnson sindrom; Lyellova bolezen; multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kožni eritematozni lupus (<i>glejte poglavje 4.4</i>)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom zapestja, kolka in hrbtenice	artralgija; mialgija		
Bolezni sečil					intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost in slabo počutje	povišana telesna temperatura; periferni edem		

¹ hipokalciemija v povezavi s hipomagnezijo

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

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Slovenčeva ulica 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

Simptomi

Odmerke pantoprazola do 240 mg intravensko so dajali v 2 minutah in so jih preiskovanci dobro prenašali.

Zdravljenje

Pantoprazol je pretežno vezan na proteine, zato ga je težko dializirati. V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni razen simptomatskega in podpornega zdravljenja 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, ciklični sulfenamid, 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. Simptomi zgage in simptomi kislega refluxa pri večini bolnikov izzvenijo v 1 tednu. Pantoprazol 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.

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 zmernega porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL) celic (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih kliničnih študijah ni nikoli prišlo do tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih našli v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

Klinična učinkovitost

V retrospektivni analizi 17 študij na 5960 bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB), ki so jih zdravili z monoterapijo 20 mg pantoprazola, so s standardizirano metodologijo ocenjevali simptome, povezane z refluksom kisline, npr. zgago in regurgitacijo kisline. Izbrane študije so morale vključevati vsaj eno preverjanje simptomov refluksa kisline po 2 tednih. Diagnoza GERB v teh študijah je temeljila na endoskopski oceni, z izjemo ene študije, v katero so bili vključeni bolniki zgolj na osnovi simptomov.

V teh študijah je v skupini s pantoprazolom delež bolnikov s popolnim izboljšanjem zgage po 7 dneh znašal med 54,0 % in 80,6 %. Po 14 dneh se je zgaga popolnoma izboljšala pri 62,9 % do 88,6 % bolnikov, po 28 dneh pa pri 68,1 % do 92,3 % bolnikov.

Pri popolnem izboljšanju simptomov regurgitacije kisline so zabeležili podobne rezultate kot pri zgagi. Po 7 dneh je delež bolnikov s popolnim izboljšanjem simptomov regurgitacije kisline znašal med 61,5 % in 84,4 %, po 14 dneh med 67,7 % in 90,4 % ter po 28 dneh med 75,2 % in 94,5 %.

Pantoprazol je dosledno dosegal boljše rezultate v primerjavi s placebom in antagonistami receptorjev H₂ ter enakovredne rezultate glede na druge zaviralce protonske črpalke. Zmanjšanje simptomov refluksa kisline je bilo večinoma neodvisno od začetne stopnje GERB.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika po enkratnem ali večkratnem vnosu se ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna, tako za peroralni kot tudi za intravenski vnos.

Absorpcija

Pantoprazol se po peroralnem vnosu v celoti in hitro absorbira. Absolutna biološka razpoložljivost tablete znaša približno 77 %. V povprečju se približno 2,0 h – 2,5 h po vnosu (t_{max}) enkratnega peroralnega odmerka 20 mg doseže maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) približno 1–1,5 µg/ml, in te vrednosti po večkratnem vnosu ostanejo konstantne. Sočasen vnos hrane ni imel vpliva na biološko razpoložljivost (AUC ali C_{max}), povečal pa je variabilnost v časovnem zamiku (t_{lag}).

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je približno 0,15 l/kg, vezava na serumske beljakovine pa je približno 98 %.

Biotransformacija

Pantoprazol se skoraj izključno presnavlja v jetrih.

Izločanje

Očistek je približno 0,1 l/h/kg in končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je približno 1 ura. V nekaj primerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonske črpalke znotraj parietalnih celic, razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranje izločanja kisline).

Glavna pot izločanja njegovih presnovkov je preko ledvic (približno 80 %), preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek v serumu in v urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni dosti daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Posebne skupine bolnikov

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Okvara ledvic

Odmerka pantoprazola ni potrebno zmanjšati pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo (vključno z bolniki na dializi, ki odstrani samo zanemarljive količine pantoprazola). Kot pri zdravih osebah je razpolovni čas pantoprazola kratek. Čeprav ima glavni presnovek daljši razpolovni čas (2–3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do akumulacije.

Okvara jeter

Po uporabi pantoprazola pri bolnikih z okvarjenimi jetri (Child-Pugh razredi A, B in C) se razpolovni čas podaljša na 3 do 7 ur in vrednosti AUC narastejo s faktorjem 3–6, medtem ko poraste C_{max} komaj opazno, s faktorjem 1,3 v primerjavi z zdravimi osebami.

Starejši

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah so v dvoletnih karcinogenetskih študijah ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so pri eni od študij v predželodcu podgan odkrili ploščatocelične 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 zdravljenja s ponavljajočimi visokimi odmerki.

V 2 letnih študijah na glodalcih so pri podganah (samo v 1 študiji) in pri 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 dobivale največje odmerke (200 mg/kg) pri 2 letni študiji. Pojavnost teh novotvorb je združena s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku nizki, na ščitnici ni pričakovati neželenih učinkov.

Koncentracija, pri kateri ni več mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*), je v študijah na živalih (podganah) za embriotoksičnost znašala 5 mg/kg. Študije niso odkrile zmanjšane plodnosti 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)
kalcijev stearat (E572)

Filmska obloga:

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hipromeloza (E464)
povidon (E1201)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
kopolimer 1 : 1 metakrilne kisline in etiletakrilata, 30 odstotna disperzija
natrijev lavrilsulfat
polisorbat 80
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 (OPA/Al/PVC-Al folija): 7 gastrozistentnih tablet (1 pretisni omot po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al folija): 14 gastrozistentnih tablet (2 pretisna omota po 7 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/07/01122/011-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 2. 2016

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 9. 2019