

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pantul 40 mg zarnās šķīstošās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra zarnās šķīstošā tablete satur: 40 mg pantoprazola (*Pantoprazolum*) (ekvivalents 45.1 mg pantoprazola nātrija seskvihidrāta).

Palīgviela: 76.85 mg maltīta un 0.69 mg lecitīna (iegūts no sojas eļļas) (skatīt apakšpunktā 4.4).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā tablete.

Dzeltena ovāla tablete.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

- atvīļņa ezofagīts.

Pieaugušie

- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) izskaušana kombinācijā ar atbilstošām antibiotikām pacientiem ar *H. Pyloris* saistītām čūlām.
- Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla.
- Zolindžera – Elisona sindroms un citas ar patoloģisku hipersekrēciju saistītas slimības.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tabletes nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt, un tās jānorij veselās vienu stundu pirms maltītes, uzdzerot nedaudz ūdens.

Rekomendējamās devas

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

Atvīļņa ezofagīts

Pa vienai **Pantul 40 mg** tabletei dienā. Atsevišķos gadījumos devu var dubultot (palielināt līdz 2 **Pantul 40 mg** tabletēm dienām), īpaši tad, ja nav bijusi atbildes reakcija pret citu terapiju. Atvīļņa ezofagīta terapijai parasti ir nepieciešams 4 nedēļu ilga ārstēšanās. Ja šis laika posms nav pietiekams, slimība parasti izzūd nākamo 4 terapijas nedēļu laikā.

Pieaugušajiem

*Eradikācijas terapija *H. pylori* kombinācijā ar 2 atbilstošām antibiotikām*

H. pylori pozitīviem pacientiem ar kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlām baktēriju vajadzētu censties iznīcināt, kombinējot terapijas līdzekļus. Vajadzētu ņemt vērā oficiālos reģionālos rekomendējošos dokumentus (nacionālās vadlīnijas) par bakteriālo rezistenci, ārstēšanas laiku un antibiotisko līdzekļu nozīmēšanas korekcijām.

Atkarībā no rezistences veida tiek rekomendētas sekojošas kombinācijas *H. pylori* eradikācijai:

- a) viena **Pantul 40 mg** tablete divas reizes dienā
 + 1000 mg amoksicilīna divas reizes dienā
 + 500 mg klaritromicīna divas reizes dienā
- b) viena **Pantul 40 mg** tablete divas reizes dienā
 + 400-500 mg metronidazola (vai 500 mg tinidazola) divas reizes dienā
 + 250-500 mg klaritromicīna divas reizes dienā
- c) viena **Pantul 40 mg** tablete divas reizes dienā
 + 1000 mg amoksicilīna divas reizes dienā
 + 400-500 mg metronidazola (vai 500 mg tinidazola) divas reizes dienā

H. pylori infekcijas izskaušanai kombinētajā terapijā, otro **Pantul 40 mg** tableti jāieņem 1 stundu pirms vakara maltītes. Parasti kombinētu terapiju jālieto 7 dienas, un tā var tikt turpināta vēl 7 dienas ar kopējo ārstēšanas laiku- 2 nedēļas. Ja šķiet, ka turpmāk pantoprazola terapija ir indicēta, lai nodrošinātu čūlas sadzīšanu, izmanto kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu devu rekomendācijas.

Ja pacients nav piemērots kombinētai terapijai, t.i., pacientam ir negatīvs *H. pylori* tests, tiek ieteiktas sekojošas **Pantul 40 mg** devas monoterapijai:

Kuņģa čūlas ārstēšana

Pa vienai **Pantul 40 mg** tablete dienā. Individuālos gadījumos, sevišķi pacientiem, kuriem nav bijusi atbilde uz citu ārstēšanu, devu var divkāršot (palielināt līdz divām **Pantul 40 mg** tabletēm dienā).

Kuņģa čūlas terapijai parasti ir nepieciešams 4 nedēļu ilga ārstēšanās. Ja šis laika posms nav pietiekams, slimība parasti izzūd nākamo 4 terapijas nedēļu laikā.

Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšana

Pa vienai **Pantul 40 mg** tablete dienā. Individuālos gadījumos, sevišķi pacientiem, kuriem nav bijusi atbilde uz citu ārstēšanu, devu var divkāršot (palielināt līdz divām **Pantul 40 mg** tabletēm dienā).

Divpadsmitpirkstu zarnas čūla parasti sadzīst 2 nedēļu laikā. Ja 2 nedēļas ilga terapija nav pietiekama, gandrīz visos gadījumos sadzīšana tiks panākta nākamo 2 terapijas nedēļu laikā.

Zolindžera-Elisona sindroms un citas ar patoloģisku hipersekrēciju saistītas slimības

Zolindžera-Elisona sindroma un citu traucējumu, kurus pavada patoloģiska kuņģa skābes hipersekrēcija, ilgstošai ārstēšanai ieteicamā sākuma deva ir 80 mg (divas **Pantul 40 mg** tabletes) dienā. Pēc tam devu var individuāli titrēt atkarībā no kuņģa skābes sekrēcijas rādītājiem. Lietojot devas, lielākas par 80 mg dienā, dienas devu vajadzētu sadalīt divās atsevišķās devās dienas laikā. Īslaicīga devas palielināšana virs 160 mg pantoprazola ir iespējama, bet nevajadzētu to lietot ilgāk nekā tas ir nepieciešams, lai sasniegtu adekvātu skābes sekrēcijas pārvaldīšanu. Nav ierobežojumu Zolindžera-Elisona sindroma un citu traucējumu, kurus pavada patoloģiska kuņģa skābes hipersekrēcija, ārstēšanas ilgumam; ārstēšanu vajadzētu turpināt tik ilgi, cik tas klīniski ir nepieciešams.

Īpašas pacientu grupas

Bērni līdz 12 gadu vecumam

Pantul 40 mg nav ieteicams lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par zāļu drošību un efektivitāti šajā vecuma grupā.

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg pantoprazola (1 tablete 20 mg pantoprazola). **Pantul 40 mg** nedrīkst lietot kombinētajā ārstēšanā *H. pylori* izskaušanas terapijā pacientiem ar mēreniem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav pieejami atbilstoši dati par **Pantul 40 mg** lietošanas drošību un efektivitāti šiem pacientiem (skatīt apakšpunktā 4.4).

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību devu pielāgošana nav nepieciešama. **Pantul 40 mg** nedrīkst lietot kombinētajā ārstēšanā *H. pylori* izskaušanas terapijā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo nav pieejami atbilstoši dati par **Pantul 40 mg** lietošanas drošību un efektivitāti šiem pacientiem (skatīt apakšpunktā 4.4).

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem devu pielāgošana nav nepieciešama.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, aizvietojamiem benzimidazoliem, soju vai jebkuru no palīgvielām vai citiem kombinētās terapijas līdzekļiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar smagu aknu mazspēju ārstēšanas ar pantoprazolu, īpaši ilgstošas ārstēšanas laikā regulāri vajadzētu kontrolēt aknu enzīmu rādītājus. Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās gadījumā **Pantul 40 mg** lietošanu vajadzētu pārtraukt (skatīt apakšpunktu 4.2).

Kombinēta terapija

Kombinētās terapijas gadījumā jāievēro arī atbilstošo zāļu zāļu aprakstā sniegtie norādījumi.

Brīdinājuma simptomu gadījumi

Parādoties kādam no brīdinājuma simptomiem (t.i., neparedzēts un ievērojams ķermeņa svara zudums, atkārtota vemšana, disfāģija, vemšana ar asinīm, anēmija vai melēna), ja ir aizdomas par kuņģa čūlas esamību vai tā ir atklāta, jāizslēdz malignitātes iespējamība, jo ārstēšana ar pantoprazolu var mazināt simptomus un tādējādi aizkavēt tās diagnosticēšanu.

Jāapsver turpmākā izmeklēšana, ja simptomi pastāv, neskatoties uz adekvātu ārstēšanu.

Lietošana vienlaicīgi ar atazanaviru

Vienlaicīga atazanavira un protonu sūkņa inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5). Ja uzskata, ka no atazanavira un protonu sūkņa inhibitora kombinācijas lietošanas izvairīties nav iespējams, ieteicama rūpīga klīniska novērošana (piemēram, vīrusu slodzes kontrole) kopā ar atazanavira devas palielināšanu līdz 400 mg, vienlaicīgi lietojot 100 mg ritonavira. Pantoprazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.

Ietekme uz B12 vitamīna uzsūkšanos

Pacienti ar Zolindžera-Elisona sindroma un citiem traucējumiem, kurus pavadā patoloģiska kuņģa skābes hipersekrēcija, kuru gadījumā nepieciešama ilgstoša ārstēšana, pantoprazols, tāpat kā citas skābi bloķējošās zāles, var izraisīt vitamīna B12 (cianokobalamīna) malabsorbciju hipo- vai ahlorhidrijas rezultātā. Tas jāņem vērā, ja izpaužas pavadoši klīniskie simptomi. Šis faktors jāapsver pacientiem, kuriem organismā ir samazināta šī vitamīna rezerve vai ir samazinātas B12 vitamīna uzsūkšanās riska faktori ilgstošas terapijas laikā, kā arī tad, ja tiek novēroti atbilstoši klīniskie simptomi.

Ilgstoša ārstēšana

Ilgstošas ārstēšanas laikā, īpaši, ja ārstēšanas laiks pārsniedz 1 gadu, pacientiem vajadzētu atrasties regulārā uzraudzībā.

Protonu sūkņa inhibitori, sevišķi, lietojot tos lielās devas un ilgstošu laika periodu (>1 gadu), var nedaudz palielināt gūžas, plaukstu locītavas un mugurkaulāja lūzumu rašanās risku, galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem, vai citu zināmu riska faktoru ietekmē. Novērojumi liek domāt, ka protonu sūkņa inhibitori var palielināt kopējo lūzumu rašanās risku par 10- 40%. Daļu no tiem var izraisīt citi riska faktori. Pacientiem ar osteoporozes risku jāsaņem aprūpe atbilstoši aktuālajām klīniskajām vadlīnijām, viņiem attiecīgi ir jālieto D vitamīnu un kalciju.

Hipomagnēmija

Ir saņemti ziņojumi par smagas hipomagnēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar protonu sūkņa inhibitoriem, piemēram, ar pantoprazolu, vismaz trīs mēnešus, un vairākos gadījumos pat gadu. Var attīstīties tādas nopietnas hipomagnēmijas pazīmes kā nogurums, tetānija, delīrijs, krampji, reibonis un kambaru aritmija, taču tās var sākties bez ārējām izpausmēm un palikt nepamanītas. Lielākajai daļai pacientu hipomagnēmijas izpausmes uzlabojās pēc magnija aizstājterapijas uzsākšanas un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas pārtraukšanas.

Pacientiem, kuriem ir sagaidāma ilgstoša ārstēšana, vai kuri lieto protonu sūkņa inhibitorus vienlaicīgi ar digoksīnu vai zālēm, kas var izraisīt hipomagnēmiju (piemēram, diurētiskajiem līdzekļiem), veselības aprūpes speciālistiem jāapsver magnija līmeņa noteikšana pirms protonu sūkņa inhibitoru terapijas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā.

Baktēriju izraisītas kuņģa – zarnu trakta infekcijas

Pantoprazols, tāpat kā visi protonu sūkņa inhibitori (PSI), varētu palielināt kuņģa un zarnu trakta sākumdaļā normā esošo baktēriju daudzumu. Terapija ar pantoprazolu var nedaudz palielināt bakteriālu kuņģa un zarnu trakta infekciju (piemēram, *Salmonella* un *Campylobacter*) risku.

Šīs zāles satur maltītu. Tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Šīs zāles satur lecitīnu, kas iegūts no sojas eļļas. Tās nedrīkst lietot pacienti, kuriem ir alerģija pret riekstiem vai soju (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pantoprazola ietekme uz citu zāļu uzsūkšanos

Tā kā pantoprazols izteikti un ilgstoši nomāc kuņģa skābes sekrēciju, tas var samazināt zāļu, kuru biopieejamība ir atkarīga no kuņģa vides pH līmeņa, piemēram, dažu azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu (ketokonazola, itraconazola, posakonazola) un citu zāļu, piemēram, erlotiniba, uzsūkšanos.

Zāles HIV ārstēšanai (atazanavīrs)

Vienlaicīga atazanavīra vai citu HIV ārstēšanai paredzētu zāļu, kuru uzsūkšanās atkarīga no pH līmeņa, lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem var ievērojami samazināt šo HIV ārstēšanai paredzētu zāļu biopieejamību un ietekmēt to efektivitāti. Tādējādi vienlaicīga protonu sūkņa inhibitoru un atazanavīra lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kumarīna grupas antikoagulanti (fenprokumons vai varfarīns)

Lai gan klīniskajos farmakokinētikas pētījumos vienlaicīgas fenprokumona vai varfarīna lietošanas laikā mijiedarbība nav novērota, pēcreģistrācijas periodā vienlaicīgas terapijas laikā dažos atsevišķos gadījumos ir aprakstītas starptautiskās normalizētās attiecības (INR) izmaiņas. Tādējādi pacientiem, kurus ārstē ar kumarīna grupas antikoagulantiem (piemēram, fenprokumonu vai varfarīnu), pēc pantoprazola lietošanas sākuma un beigām, kā arī to lietojot neregulāri, jākontrolē protrombīna laiks/INR.

Citi mijiedarbības pētījumi

Pantoprazols ar citohroma P450 enzīmu sistēmas starpniecību tiek plaši metabolizēts aknās. Galvenais metabolisma ceļš ir CYP2C19 izraisīta demetilēšanās, kā arī citi metabolisma ceļi, tostarp arī CYP3A4 izraisīta oksidēšanās.

Mijiedarbības pētījumos ar zālēm, kas arī tiek metabolizētas šādā ceļā, piemēram, karbamazepīnu, diazepāmu, glibenklamīdu, nifedipīnu, kā arī levonorgestrelu un etinilestradiolu saturošiem perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, nav novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība.

Daudzu mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina, ka pantoprazols neietekmē aktīvo vielu, kuras metabolizē CYP1A2 (piemēram, kofeīna un teofilīna), CYP2C9 (piemēram, piroksikāma, diklofenaka un naproksēna), CYP2D6 (piemēram, metoprolola), CYP2E1 (piemēram, etilspirta), metabolismu, ne arī digoksīna uzsūkšanos, kas saistīta ar p-glikoproteīnu.

Nav novērota mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotiem antacīdajiem līdzekļiem.

Mijiedarbības pētījumi tika veikti, arī pantoprazolu lietojot vienlaicīgi ar antibiotiskajiem līdzekļiem (klaritromicīnu, metronidazolu un amoksicilīnu). Klīniski nozīmīga mijiedarbība netika konstatēta.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana*Grūtniecība*

Nav pietiekamu datu par pantoprazola lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. **Pantul 40 mg** grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus.

Zīdīšana

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka pantoprazols izdalās ar mātes pienu. Arī cilvēkiem ziņots par pantoprazola izdalīšanos ar mātes pienu. Tādēļ, ievērojot zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un **Pantul 40 mg** terapijas sniegto ieguvumu sievietei, jāpieņem lēmumi, vai turpināt/pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt terapiju ar **Pantul 40 mg**.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Var rasties blakusparādības, piemēram, reibonis un redzes traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8). Šādu blakusparādību gadījumā pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Sagaidāms, ka aptuveni 5 % pacientu radīsies nevēlamās blakusparādības (NBP). Visbiežāk ziņotās NBP ir caureja un galvassāpes, kas rodas aptuveni 1 % pacientu.

Tabulā zemāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pantoprazola lietošanas laikā, apvienojot tās šādās sastopamības biežuma grupās:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Visas blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, nav iespējams iedalīt nevienā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma grupā, tādēļ tām piemērotā sastopamības biežuma klasifikācija ir "nav zināmi".

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar pantoprazola lietošanu saistītās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Saskaņā ar sekojošo sastopamības biežumu tiek sniegts blakusparādību novērtējums:

Biežums Orgānu sistēma	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, leikopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un anafilaktiskais šoks)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperlipidēmija un paaugstināts lipīdu līmenis (triglicerīdi, holesterīns), ķermeņa masas pārmaiņas		Hiponatriēmija Hipomagniēmija ¹
Psihiskie traucējumi	Miega traucējumi	Depresija (un tās saasinājums)	Dezorientācija (un tās saasinājums)	Halucinācijas, apjukums (īpaši predisponētiem pacientiem, kā arī šo simptomu saasinājums, ja tie bijuši jau pirms terapijas)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis			
Acu bojājumi		Redzes traucējumi (neskaidra redze)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša/vemšana, vēdera uzpūšanās un meteorisms, aizcietējums, sausuma sajūta mutē, sāpes un diskomforta sajūta vēderā			

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Paaugstināts aknu enzīmu (transamināžu, γ -GT) līmenis	Paaugstināts bilirubīna līmenis		Hepatocelulārs bojājums, dzelte, hepatocelulāra mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi/eksantēma/izsitumi, nieze	Nātrene, angioneirotiskā tūska		Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma, Laiela sindroms, fotosensitivitātes reakcijas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Gūžas, plaukstas locītavas vai mugurkaula lūzumi ¹	Artralģija, mialģija		
Nieru un urīnceļu traucējumi				Intersticiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības		Ginekomastija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, nespēks, savārgums	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, perifērā tūska		

¹ - skatīt apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” (4.4).

4.9. Pārdozēšana

Nav zināmi pārdozēšanas simptomi cilvēkam.

Sistēmiskajai iedarbībai pēc 240 mg intravenozas ievadīšanas 2 minūšu laikā bija laba panesamība. Pantoprazols ļoti plaši saistās ar olbaltumvielām, tādēļ to ir grūti izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Ja notikusi pārdozēšana un attīstījušās intoksikācijas klīniskās pazīmes, nav citu terapeitisku rekomendāciju, kā vien veikt simptomātisku terapiju un atbalstošu terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: protonu sūkņa inhibitori. ATĶ kods: A02BC02.

Darbības mehānisms

Pantoprazols ir aizvietots benzimidazols, kas kavē kuņģa skābes sekrēciju, specifiski ietekmējot parietālo šūnu protonu sūkņus.

Pantoprazols pārvēršas aktīvajā formā parietālo šūnu skābes kanāliņos, kur tas kavē enzīmu H⁺, K⁺-ATFāzi, t.i., pēdējo sālsskābes veidošanās etapu kuņģī. Kavēšana ir atkarīga no devas un ietekmē gan bazālo, gan stimulēto skābes sekrēciju. Lielākajai daļai pacientu simptomi izzūd 2 nedēļu laikā. Tāpat kā ārstēšana ar citiem protonu sūkņa inhibitoriem un H₂ receptoru inhibitoriem, ārstēšana ar pantoprazolu samazina kuņģa skābumu un tādējādi palielina gastrīna līmeni proporcionāli skābuma samazināšanai.

Gastrīna līmeņa palielināšanās ir atgriezeniska. Tā kā pantoprazols saistās pie enzīma distāli šūnu receptoru līmenī, viela var ietekmēt sālsskābes sekrēciju neatkarīgi no stimulācijas ar citām vielām (acetilholīnu, histamīnu, gastrīnu). Ietekme ir vienāda, līdzekli lietojot perorāli vai intravenozi.

Pantoprazols palielina gastrīna līmeni tukšā dūšā. Lietojot īslaicīgi, lielākajā daļā gadījumu tas nepārsniedz normas augšējo robežu. Lietojot ilgstoši, lielākajā daļā gadījumu gastrīna līmenis divkāršojas. Tomēr izteikta līmeņa palielināšanās rodas tikai atsevišķos gadījumos. Tādēļ nelielā daļā gadījumu, lietojot ilgstoši, novērota viegla vai vidēji stipra specifisko endokrīno (ECL) šūnu daudzuma palielināšanās kuņģī (vienkārša vai adenomatoīda hiperplāzija). Tomēr saskaņā ar pētījumiem, kas veikti līdz šim, pirmsvēža stāvokļu (atipiskas hiperplāzijas) vai kuņģa karcinoidu veidošanās kāda ir atklāta eksperimentos ar dzīvniekiem (skatīt apakšpunktu 5.3), cilvēkiem nav novērota.

Saskaņā ar pētījumu ar dzīvniekiem datiem ilgstošas ārstēšanas ar pantoprazolu, kas pārsniedz vienu gadu, nevar pilnībā izslēgt ietekmi uz endokrīno vairogdziedzeru un aknu enzīmu rādītājiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pantoprazols uzsūcas ātri, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pat pēc vienas 20 mg iekšķīgi lietotas devas. Vidēji pēc aptuveni 2- 2,5 stundām, kad lietotas zāles, tiek panākta maksimālā koncentrācija serumā, kas ir aptuveni 1- 1,5 µg/ml, un pēc atkārtotas zāļu lietošanas šī vērtība nemainās. Pēc vienreizējas vai atkārtotas lietošanas farmakokinētika nemainās. Ja pantoprazola deva ir robežās no 10 līdz 80 mg, gan pēc iekšķīgas, gan intravenozas lietošanas tā kinētika plazmā ir lineāra. Pierādīts, ka tablešu absolūtā biopieejamība ir aptuveni 77 %. Vienlaicīga uztura uzņemšana neietekmē AUC, maksimālo koncentrāciju serumā un tādējādi arī biopieejamību. Vienlaicīga uztura uzņemšana palielinās tikai kavēšanas-laika atšķirību.

Izplatīšanās

98 % pantoprazola saistās ar seruma olbaltumvielām. Izkļiedes tilpums ir aptuveni 0,15 l/kg.

Eliminācija

Šī viela tiek metabolizēta gandrīz tikai aknās. Galvenais metabolisma ceļš ir CYP2C19 izraisīta demetilēšanās ar sekojošu sulfāta konjugāciju, kā arī citi metabolisma ceļi, tai skaitā CYP3A4 izraisīta oksidēšanās. Terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 1 stunda, un klīrenss ir aptuveni 0,1 l/st./kg. Dažos gadījumos pacientiem novērota aizkavēta eliminācija. Tā kā pantoprazols specifiski saistās ar parietālo šūnu protonu sūkņiem, nepastāv korelācija starp eliminācijas pusperioda ilgumu un daudz ilgāko iedarbību (skābes sekrēcijas nomākšanu).

Eliminācija caur nierēm ir galvenais pantoprazola metabolītu izdalīšanās ceļš (aptuveni 80 %), atlikusī daļa izdalās ar izkārnījumiem. Gan serumā, gan urīnā galvenais metabolīts ir demetilpantoprazols, kas ir konjugēts ar sulfātu. Galvenā metabolīta eliminācijas pusperiods (aptuveni 1,5 stundas) nav daudz ilgāks par pantoprazola eliminācijas pusperiodu.

Īpašas pacientu grupas/raksturojums pacientiem

Aptuveni 3 % Eiropas iedzīvotāju trūkst funkcionējoša enzīma CYP2C19 un šos pacientus sauc par „vājiem metabolizētājiem”. Iespējams, ka šo pacientu organismā pantoprazola metabolismu galvenokārt katalizē CYP3A4. „Vājiem metabolizētājiem” pēc vienreizējas 40 mg pantoprazola devas lietošanas vidējais laukums zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes bija aptuveni 6 reizes lielāks nekā pacientiem ar funkcionējošu enzīmu CYP2C19 („spēcīgiem metabolizētājiem”). Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā palielinājās par aptuveni 60 %. Šie konstatētie fakti neietekmē pantoprazola lietošanas veidu.

Lietojot pantoprazolu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (tai skaitā pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze), nav nepieciešama devas samazināšana. Tāpat kā veseliem brīvprātīgajiem, pantoprazola

eliminācijas pusperiods ir īss. Tikai ļoti mazs pantoprazola daudzums tiek izvadīts ar dialīzes palīdzību. Lai arī galvenajam metabolītam ir vidēji aizkavēts eliminācijas pusperiods (2- 3 stundas), eliminācija ir ātra, tādēļ nenotiek tā akumulēšanās. Lai arī pacientiem ar aknu cirozi (A un B klase pēc *Child* klasifikācijas) eliminācijas pusperiods palielinājās līdz 7- 9 stundām un AUC palielinājās 5- 7 reizes, maksimālā koncentrācija serumā palielinājās tikai nedaudz, t.i., 1,5 reizes, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem.

Nelielais AUC un C_{max} palielinājums gados vecākiem brīvprātīgajiem, salīdzinot ar jaunākiem pētījuma dalībniekiem, arī nav klīniski nozīmīgs.

Bērni

Pēc vienas iekšķīgas 20 vai 40 mg pantoprazola devas lietošanas bērniem vecumā no 5 līdz 16 gadiem AUC un C_{max} vērtības bija intervālā, kas atbilda to vērtībām pieaugušajiem.

Pēc vienas 0,8 vai 1,6 mg/kg pantoprazola devas intravenozas ievadīšanas bērniem vecumā no 2 līdz 16 gadiem, pantoprazola klīrenss nebija nozīmīgi saistīts ar vecumu vai ķermeņa masu. AUC un izkļedes tilpums atbilda to vērtībām pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos žurkām tika atklāti neiroendokrīni jaunveidojumi. Pie tam žurku kuņģa priekšējā daļā tika atklātas plakanšūnu papilomas. Kuņģa karcinoidu veidošanās mehānisms, ko rada aizvietoti benzimidazoli, ir rūpīgi pētīts un var secināt, ka tā ir sekundāra reakcija uz lielu seruma gastrīna līmeņa palielināšanos, kas radās žurkām, ilgstoši lietojot lielas devas.

2 gadu ilgos pētījumos ar grauzējiem tika novērots palielināts aknu audzēju skaits žurkām un peļu mātītēm, un tas tika skaidrots ar pantoprazola augsto metabolismu aknās.

Nedaudz palielinātas neoplastiskas izmaiņas vairogdziedzerī tika novērotas žurku grupā, kas saņēma vislielāko devu (200 mg/kg). Šo jaunveidojumu rašanās ir saistīta ar pantoprazola radītām tiroksīna sabrukšanas izmaiņām žurku aknās. Tā kā terapeitiskā deva cilvēkam ir maza, ietekme uz vairogdziedzeri nav sagaidāma.

Pētījumos nav atklāti pierādījumi par auglības pārmaiņām vai teratogēnu ietekmi. Pie dienas devām 5 mg/kg tika novērota neliela ietekme uz pārkaulošanos žurkām. Placentas šķērsošana tika pētīta žurkām un tika atklāts, ka tā palielinās līdz ar grūsnības progresēšanu. Tādēļ pantoprazola koncentrācija auglī palielinās īsi pirms dzimšanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols: maltīts (E 965), krospovidons B, nātrija karmeloze, bezūdens nātrija karbonāts (E 500), kalcija stearāts.

Tabletes apvalks: polivinilspirts, talks (E 553b), titāna dioksīds (E 171), makrogols 3350, sojas lecītīns (E 322), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), bezūdens nātrija karbonāts (E 500), metakrilskābes/etilakrilāta kopolimērs (1:1), nātrija laurilsulfāts, polisorbāts 80, trietilcitrāts (E 1505).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pudelītes pirmās atvēršanas zāles drīkst lietot trīs mēnešus.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

oPA/Al/PVH-Al blisteriepakojumi.

ABPE pudelītes ar PP vāku un drošības riņķi, ar desikantu pudelītē.

Iepakojumu lielumi:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 zarnās šķīstošās tabletes (blisteriepakojumi).

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 zarnās šķīstošās tabletes (ABPE pudelītes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austrija.

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

08-0031

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

12.03.2008.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

14/04/2012