

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Panzilan 20 mg zarnās šķīstošās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 20 mg pantoprazola (*Pantoprazolum*) (nātrija seskvihidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 38,425 mg maltīta, 0,345 mg lecitīna (iegūts no sojas eļļas) un 1,7 mg nātrija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā tablete.

Dzeltenas, ovālas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Atvīļņa simptomu (piemēram, dedzināšanas aiz krūšu kaula, skābes regurgitācijas) īslaicīga ārstēšana pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lietošana

Ieteicamā deva ir 20 mg pantoprazola (viena tablete) dienā.

Lai panāktu simptomu mazināšanos, tabletes var būt jālieto 2 līdz 3 dienas pēc kārtas. Pēc pilnīgas simptomu izzušanas terapija jāpārtrauc. Nekonsultējoties ar ārstu, terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt 4 nedēļas.

Ja pēc nepārtrauktas terapijas 2 nedēļu laikā simptomi neizzūd, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Panzilan nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

Lietošanas veids

Panzilan tabletes nedrīkst sakost vai smalcināt, un pirms maltītes tās jānorij veselas, uzdzerot šķidrumu.

4.3. Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, aizvietotiem benzimidazoliem, soju, zemesriekstiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar tādiem HIV proteāžu inhibitoriem kā atazanavīru vai nelfinavīrs, kuru gadījumā uzsūkšanās ir atkarīga no kuņģa skābes pH, nav ieteicama, jo būtiski samazinās to biopieejamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem jāiesaka konsultēties ar ārstu, ja:

- viņiem neparedzēti mazinās ķermeņa masa, rodas anēmija, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, disfāģija, pastāvīga vemšana vai asiņu piejaukums atvērtai masai, jo pantoprazola lietošana var mazināt simptomus vai aizkavēt smagas sasilšanas diagnosticēšanu. Šādos gadījumos jāizslēdz ļaundabīga audzēja diagnoze.
- viņiem anamnēzē ir kuņģa čūla vai kuņģa un zarnu trakta operācija;
- viņi 4 nedēļas vai ilgāk nepārtraukti lieto zāles simptomātiskai gremošanas traucējumu vai dedzināšanas aiz krūšu kaula ārstēšanai;
- viņiem ir dzelte, aknu darbības traucējumi vai aknu slimība;
- viņiem ir kāda cita nopietna slimība, kas ietekmē vispārējo pašsajūtu;
- viņi ir vecāki par 55 gadiem, un viņiem radušies jauni simptomi vai esošie simptomi nesen mainījušies.

Pacientiem, kuriem ilgstoši ir atkārtoti gremošanas traucējumi vai dedzināšana aiz krūšu kaula, regulāri jāapmeklē ārsts. Īpaši pacientiem pēc 55 gadu vecuma, kas katru dienu lieto kādu bezrecepšu līdzekli pret gremošanas traucējumiem vai dedzināšanu aiz krūšu kaula, par to jāinformē farmaceits vai ārsts.

Pacienti nedrīkst vienlaikus lietot citu protonu sūkņa inhibitoru vai H₂ antagonistu.

Pirms šo zāļu lietošanas pacientiem jākonsultējas ar ārstu, ja viņiem paredzēts endoskopisks izmeklējums vai tests urīnvielas noteikšanai izelpā.

Pacientiem būtu jābūt informētiem par to, ka tablešu lietošana nenodrošina tūlītēju simptomu mazināšanos.

Simptomi var sākt mazināties pēc aptuveni vienas terapijas dienas ar pantoprazolu, taču, lai pilnīgi kontrolētu dedzināšanu aiz krūšu kaula, var būt nepieciešama zāļu lietošana 7 dienas. Pacienti nedrīkst lietot pantoprazolu kā zāles profilaksei.

Brīdinājuma simptomu gadījumi

Parādoties kādam no brīdinājuma simptomiem (t.i., neparedzēta un ievērojama ķermeņa masas samazināšanās, 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.

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*, *Campylobacter* un *C. difficile*) risku.

Subakūta ādas sarkanā vilkēde (Subacute cutaneous lypus erythematosus- SCLE)

Protonu sūkņa inhibitoru lietošana tiek saistīta ar ļoti reti sastopamiem SCLE gadījumiem. Ja rodas bojājumi, īpaši ādas reģionos, kas pakļauti saules iedarbībai, un, ja tos pavada artralģija, pacientam nekavējoties jāiesaka konsultēties ar ārstu un veselības aprūpes speciālistam jāapsver Panzilan lietošanas pārtraukšana. Ja iepriekšējā ārstēšanas reizē ar protonu sūkņa inhibitoru radusies SCLE, var būt palielināts SCLE rašanās risks, lietojot citus protonu sūkņa inhibitorus.

Ietekme uz laboratoriskajām analizēm

Paaugstināts hromogranīna A (HgA) līmenis var ietekmēt izmeklējumu veikšanu neiroendokrīnu audzēju gadījumā. Lai izvairītos no šīs ietekmes, Panzilan lietošana jāpārtrauc vismaz 2 dienas pirms HgA mērījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja pēc sākotnējā mērījuma HgA un gastrīna līmenis nav atgriezies atsaucē diapazona robežās, mērījums jāatkārto 14 dienas pēc protonu sūkņa inhibitoru lietošanas pārtraukšanas.

Ilglaicīgas lietošanas gadījumā jāņem vērā sekojoši papildu riski:

Šīs zāles paredzētas tikai īslaicīgai lietošanai (ne ilgāk par 4 nedēļām) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti jābrīdina par papildu riskiem, kas saistīti ar zāļu ilglaicīgu lietošanu, uzsverot, ka tādā gadījumā vajadzīga recepte un regulāra novērošana.

Ietekme uz B12 vitamīna uzsūkšanos

Pantoprazols ir skābi bloķējošas zāles, kas var samazināt B12 vitamīna (ciānokobalamīns) uzsūkšanos sakarā ar hipohlorhidriju vai ahlordriju. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem ir pazeminātas B12 vitamīna rezerves vai pastāv šī vitamīna uzsūkšanās riska faktori ilgstošas terapijas gadījumā vai attiecīgo klīnisko simptomu novērošanas gadījumā.

Kaulu lūzumi

Protonu sūkņa inhibitori, jo īpaši lietojot lielās devās un ilglaicīgi (ilgāk par vienu gadu) var nedaudz palielināt gūžas, plaukstu locītavas un mugurkaula lūzuma risku, galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem vai pastāvot citiem zināmiem riska faktoriem. Novērošanas pētījumi liecina, ka protonu sūkņa inhibitori var palielināt kopējo lūzuma risku par 10-40%. Daļa no šī pieauguma ir saistīta ar citiem riska faktoriem. Osteoporozes riskam pakļautiem pacientiem jāsaņem aprūpe atbilstoši klīniskajām vadlīnijām un viņiem jāsaņem pietiekamas D vitamīna un kalcija devas.

Hipomagnēmija

Smaga hipomagnēmija reti novērota pacientiem, kas ārstēti ar protonu sūkņa inhibitoriem (PSI), piemēram, pantoprazolu, vismaz trīs mēnešus, bet vairumā gadījumu vismaz gadu. Var novērot nopietnas hipomagnēmijas izpausmes, piemēram, nogurumu, tetāniju, delīriju, krampjus, reiboni un ventrikulāro aritmiju, bet tās var sākties slēpta formā un var palikt nepamanītas. Hipomagnēmija var izraisīt hipokaliēmiju un/vai hipokaliēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam skarto pacientu hipomagnēmija (un ar hipomagnēmiju saistītā hipokaliēmija un/vai hipokaliēmija) mazinās pēc magnija aizstāšanas un PSI terapijas pārtraukšanas.

Ja pacientiem paredzēta ilgstoša ārstēšana vai tie lieto PSI kombinācijā ar digoksīnu vai zālēm, kas var izraisīt hipomagnēmiju (piemēram, diurētiskos līdzekļus), veselības aprūpes speciālistiem jāapsver iespēja noteikt magnija līmeni pirms PSI terapijas un periodiski ārstēšanas laikā.

Šīs zāles satur maltīti.

Tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Šīs zāles satur lecitīnu.

Šīs zāles satur lecitīnu, kas iegūts no sojas eļļas. Tās nedrīkst lietot pacienti, kuriem ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

Šīs zāles satur nātriju.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) tabletē, t.i., būtībā tās ir “nātrija nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles ar pH atkarīgu uzsūkšanās farmakokinētiku

Pantoprazols var mazināt to aktīvo vielas uzsūkšanos, kuru biopieejamība ir atkarīga no kuņģa pH (piemēram, ketokonazols).

HIV proteāžu inhibitori

Pantoprazola lietošana vienlaikus ar tādiem HIV proteāžu inhibitoriem kā atazanavīrs un nelfinavīrs, kuru gadījumā uzsūkšanās ir atkarīga no kuņģa skābes pH, nav ieteicama, jo būtiski samazinās to biopieejamība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kumarīna grupas antikoagulanti (fenprokumons vai varfarīns)

Lai gan klīniskajos farmakokinētiskajos 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.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīga lielo devu metotreksāta (piemēram, 300 mg) un protonu sūkņu inhibitoru lietošana palielina metotreksāta līmeni dažiem pacientiem. Tāpēc situācijās, kad ir lietotas lielās metotreksāta devas, piemēram, vēža vai psoriāzes ārstēšanā, ir jāapsver pagaidu ārstēšanas pārtraukšana ar pantoprazolu.

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, diazepam, 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.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par pantoprazola lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti. Preklīniskos pētījumos nav gūti pierādījumi par fertilitātes mazināšanos vai teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Panzilan grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus.

Barošana ar krūti

Pantoprazols/metabolīti ir konstatēti mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka pantoprazols izdalās mātes pienā. Šīs zāles nedrīkst lietot krūts barošanas laikā.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nav iegūti pierādījumi tam, ka pantoprazols ietekmē fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pantoprazols neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr var rasties nevēlamas blakusparādības, piemēram, reibonis un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja tās radušās, pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Sagaidāms, ka aptuveni 5% pacientu var rasties nevēlamas blakusparādības. Visbiežāk ziņots par caureju un galvassāpēm, kas rodas aptuveni 1% pacientu.

Zemāk sniegtajā tabulā nevēlamās blakusparādības sakārtotas, izmantojot šādas to biežuma grupas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $\leq 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $\leq 1/1\,000$), ļoti reti ($\leq 1/10\,000$), 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. Pantoprazola izraisītas nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē

Biežums Orgānu sistēmu grupa	Bieži:	Retāk:	Reti:	Ļoti reti:	Nav zināms:
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Agranulocitoze	Trombocitopēnija Leikopēnija Pancitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un anafilaktiskais šoks)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Hiperlipidēmija un lipīdu (triglicerīdi, holesterīns) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas pārmaiņas		Hiponatriēmija Hipomagnēmija, Hipokalcēmija ¹ Hipokaliēmija ¹
Psihiskie traucējumi		Miega traucējumi	Depresija (un tās pastiprināšanās)	Dezorientācija (un tās pastiprināšanās)	Halucinācijas, apjukums (īpaši pacientiem ar noslieci uz to, kā arī šo simptomu pasliktināšanās, ja tie bijuši jau iepriekš)
Nervu sistēmas		Galvassāpes	Garšas sajūtas		Parestēzija

traucējumi		Reibonis	traucējumi		
Acu bojājumi			Redzes traucējumi/ redzes miglošanās		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa fundālās daļas dziedzeru polipi (labdabīgi)	Caureja, slikta dūša / vemšana, vēdera uzpūšanās un meteorisms, aizcietējums, sausa mute, sāpes un nepatīkama sajūta vēderā			Mikroskopisks kolīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugsti -nāts aknu enzīmu (transamināžu, γ -GT) līmenis	Paaugstināts bilirubīna līmenis		Hepatocelulārs bojājums, dzelte, hepatocelulāra mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi / eksantēma, nieze	Nātrene, angioedēma		Stīvensa- Džonsona sindroms, Laiela sindroms, <i>erythema multiforme</i> , fotosensitivitātes reakcijas, Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), subakūta ādas sarkanā vilkēde (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Gūžas, plaukstas pamatnes vai mugurkaula lūzumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Artralģija, mialģija		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					Intersticiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības			Ginekomastija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas		Astēnija, nespēks un savārgums	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, perifēra tūska		

vieta					
-------	--	--	--	--	--

⁽¹⁾Hipokalciēmija un/vai hipokaliēmija var būt saistīta ar hipomagnēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

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: protona sūkņu inhibitori.

ATĶ kods: A02BC02.

Darbības mehānisms

Pantoprazols ir aizvietots benzimidazols, kas inhibē sālsskābes sekrēciju kuņģī, specifiski bloķējot parietālo šūnu protonu sūkņus.

Parietālo šūnu skābajā vidē pantoprazols pārveidojas par aktīvo formu – ciklisku sulfenamīdu, kas inhibē enzīmu H⁺, K⁺ATFāzi, proti, pēdējo sālsskābes veidošanās posmu kuņģī.

Šī inhibīcija ir devas atkarīga un ietekmē gan bazālo, gan stimulēto skābes sekrēciju. Vairumam pacientu dedzināšana aiz krūšu kaula un skābes atviļņa simptomi izzūd 1 nedēļas laikā. Pantoprazols mazina kuņģa sulas skābumu un tā paaugstina gastrīna līmeni proporcionāli vides skābuma mazinājumam. Gastrīna līmeņa paaugstināšanās ir atgriezeniska. Tā kā pantoprazols piesaistās pie enzīma distāli attiecībā pret receptora līmeni, tas spēj nomākt sālsskābes sekrēciju neatkarīgi no stimulācijas ar citām vielām (acetilholīnu, histamīnu, gastrīnu). Šī ietekme ir vienāda gan aktīvo vielu ievadot perorāli, gan intravenozi.

Pantoprazola lietošanas laikā paaugstinās gastrīna līmenis tukšā dūšā. Lietojot to īslaicīgi, vairumā gadījumu gastrīna līmenis nepārsniedz normas augšējo robežu. Ilgstošas terapijas laikā gastrīna līmenis daudzos gadījumos palielinās divas reizes. Taču pārmērīga gastrīna daudzuma palielināšanās novērota tikai atsevišķos gadījumos. Tādēļ ilgstošas terapijas laikā dažos gadījumos kuņģī mazliet vai mēreni palielinās specifisko endokrīno (ECL) šūnu skaits (vienkārša vai adenomatoīda hiperplāzija). Taču saskaņā ar līdz šim veiktajiem pētījumiem cilvēkiem nav konstatēts priekšvēža stāvoklis (atipiska hiperplāzija) vai kuņģa karcinoids, kāds tika novērots eksperimentos ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar pretsekretorām zālēm serumā palielinās gastrīna līmenis kā atbildes reakcija uz samazinātu skābes sekrēciju. Samazināts kuņģa skābums izraisa arī HgA līmeņa paaugstināšanos. Paaugstināts HgA līmenis var ietekmēt izmeklējumu veikšanu neiroendokrīnu audzēju gadījumā.

Saskaņā ar pieejamiem publicētajiem pierādījumiem protona sūkņu inhibitoru lietošanu vajadzētu pārtraukt 5 dienas līdz 2 nedēļas pirms HgA noteikšanas. Līdz ar to HgA līmenis, kas pēc PSI lietošanas varētu būt viltus paaugstināts, būs atgriezies atsauces diapazona robežās.

Klīniskā efektivitāte

17 pētījumu retrospektīvā analīzē par 5960 pacientiem ar gastroezofageālā atvīļņa slimību (GEAS), kas ārstēti ar 20 mg pantoprazola monoterapiju, ar skābes atvīlņi saistītie simptomi, piemēram, dedzināšana aiz krūšu kaula un skābes regurgitācija, tika vērtēti, izmantojot standartizētu metodiku. Atlasītajos pētījumos pēc 2 terapijas nedēļām bija jābūt vismaz vienam reģistrētam skābes atvīļņa simptomam. GEAS diagnoze šajos pētījumos bija pamatota ar endoskopiskas izmeklēšanas rezultātiem, izņemot vienu pētījumu, kurā pacienti tikai iesaistīti, pamatojoties tikai uz simptomiem. Šajos pētījumos dedzināšana aiz krūšu kaula pēc 7 dienām pilnīgi bija izzudusi no 54,0% līdz 80,6% pacientu pantoprazola terapijas grupā. Pēc 14 un 28 dienām dedzināšana aiz krūšu kaula pilnīgi bija izzudusi attiecīgi no 62,9% līdz 88,6% un 68,1% līdz 92,3% pacientu.

Vērtējot pilnīgu skābes regurgitācijas izzušanu, tika iegūti līdzīgi rezultāti. Pēc 7 dienām skābes regurgitācija pilnīgi bija izzudusi no 61,5% līdz 84,4% pacientu, pēc 14 dienām no 67,7% līdz 90,4% pacientu, bet pēc 28 dienām no 75,2% līdz 94,5% pacientu.

Tika pārliecinoši pierādīts, ka pantoprazols ir pārāks par placebo un H2RA, un līdzvērtīgs citiem PSI. Skābes atvīļņa simptomu izzušanas ātrums lielākoties bija neatkarīgs no sākotnējās GEAS stadijas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pantoprazola farmakokinētiskās īpašības pēc vienreizējas vai atkārtotas lietošanas nemainās. Devā no 10 līdz 80 mg pantoprazola kinētika plazmā ir lineāra gan pēc perorālas, gan intravenozas lietošanas.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pantoprazols uzsūcas pilnīgi un strauji. Absolūtā biopieejamība no tabletēm bija aptuveni 77 %. Vidēji, aptuveni 2,0 h līdz 2,5 h pēc vienas 20 mg perorālas devas lietošanas (t_{max}) sasniegtā maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija aptuveni 1 līdz 1,5 $\mu\text{g/ml}$, un šis rādītājs pēc vairākkārtējas lietošanas nemainījās. Lietošana vienlaikus ar pārtiku biopieejamību (AUC vai C_{max}) neietekmēja, bet palielināja aizkavēšanās laiku (t_{lag}) mainību.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir aptuveni 0,15 l/kg, bet piesaistīšanās pie seruma proteīniem ir aptuveni 98%.

Biotransformācija un eliminācija

Klīrenss ir aptuveni 0,1 l/h/kg, bet terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) - aptuveni 1 h. Dažos gadījumos pētījuma dalībniekiem bija aizkavēta pantoprazola eliminācija. Tā kā pantoprazols specifiski piesaistās pie protona sūkņiem parietālā šūnā, eliminācijas pusperiods nekorelē ar daudz garāko darbības (skābes sekrēcijas nomākšanas) ilgumu.

Pantoprazols tiek metabolizēts gandrīz tikai aknās. Galvenais pantoprazola metabolītu eliminācijas veids ir caur nierēm (aptuveni 80%), atlikums tiek izvadīts ar izkārnījumiem. Galvenais metabolīts gan serumā, gan urīnā ir desmetilpantoprazols, kas konjugēts ar sulfāta grupu. Galvenā metabolīta eliminācijas pusperiods (aptuveni 1,5 h) nav daudz lielāks par pantoprazola eliminācijas pusperiodu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pantoprazolu lietojot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (tai skaitā dialīzes pacientiem, kuriem tiek izvadīts tikai neliels pantoprazola daudzums), devas mazināšana nav ieteicama. Tāpat kā pacientiem ar normālu nieru darbību, arī šiem slimniekiem pantoprazola eliminācijas pusperiods ir īss. Lai arī galvenā metabolīta eliminācijas pusperiods (2 līdz 3 h) ir ilgāks, izvadīšana vēl arvien ir strauja, tādēļ tas neuzkrājas.

Aknu darbības traucējumi

Salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība, pēc pantoprazola lietošanas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) eliminācijas pusperiods pagarinās līdz 3 un 7 h, bet AUC vērtība palielinās 3 līdz 6 reizes, savukārt C_{max} palielinās tikai nedaudz –1,3 reizes.

Gados vecāki cilvēki

Nelielā AUC un C_{max} palielināšanās gados vecākiem brīvprātīgajiem, salīdzinot ar gados jaunākiem pētījuma dalībniekiem, nebija klīniski nozīmīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos ar žurkām tika atklāti neiroendokrīni audzēji. Bez tam vienā pētījumā žurku kuņģa kardiācijas daļā tika atklātas plakanšūnu papilomas. Mehānisms, ar kādu aizvietotie benzimidazoli izraisa kuņģa karcinoidu veidošanos, ir rūpīgi izpētīts un ļauj secināt, ka žurkām tā ir sekundāra reakcija pret ievērojami paaugstināto gastrīna līmeni plazmā pēc hroniskas lielu devu ievadīšanas.

2 gadus ilgos pētījumos ar graužējiem žurkām (tikai vienā pētījumā ar žurkām) un peļu mātītēm tika novērots palielināts aknu audzēju rašanās biežums, un šī atrade tika skaidrota ar augstu pantoprazola metabolisma intensitāti aknās.

Vienā 2 gadus ilgā pētījumā to žurku grupā, kam tika ievadīta lielākā pantoprazola deva (200 mg/kg), nedaudz biežāk tika novērotas neoplastiskas vairogdziedzera pārmaiņas. Šo audzēju rašanās tiek saistīta ar pantoprazola ierosinātām tiroksīna noārdīšanās pārmaiņām žurku aknās. Tā kā pantoprazola terapeitiskā deva cilvēkam ir maza, nevēlama ietekme uz vairogdziedzeri nav sagaidāma.

Peri- postnatālā reproduktivitātes pētījumā žurkām, kas tika veikts, lai novērtētu kaulu attīstību, jaundzimušo toksicitātes pazīmes (mirstība, samazināts ķermeņa masas vidējais rādītājs, samazināts ķermeņa masas pieauguma vidējais rādītājs un palēnināta kaulu augšana) tika novērota, lietojot devas (C_{max}), kas apmēram 2 reizes pārsniedz cilvēkiem ieteicamās klīniskās devas. Atlabšanas fāzes beigās kaulu rādītāji bija līdzīgi visās grupās un pēc perioda, kad zāles netika lietotas, ķermeņa masai bija tendence atgriezties iepriekšējos rādītājos. Palielināta mirstība tika novērota tikai žurku jaundzimušajiem pirms nošķiršanas no krūts vecumā (vecumā līdz 21 dienai), kas ir vērtējams kā atbilstošs cilvēka zīdainim līdz 2 gadu vecumam. Šīs atrades saistība ar pediatriko populāciju ir neskaidra. Iepriekšējā peri-postnatālā pētījumā žurkām, lietojot nedaudz mazākas devas, netika novērotas nevēlamas blakusparādības, lietojot devu 3 mg/kg, salīdzinot ar mazo devu, kas lietota šī pētījuma laikā, 5 mg/kg. Pētījumi neliecina par auglības pārmaiņām vai teratogēnu ietekmi.

Žurkām tika pētīta pantoprazola spēja šķērsot placentu, un tika atklāts, ka tā pieaug, palielinoties grūsnības ilgumam. Tādēļ pantoprazola koncentrācija auglī palielinās neilgi pirms dzimšanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1 Palīgvielu saraksts**

tabletes kodols:

malīts (E 965)

krospovidons (B tips)

karmeloze nātrija sāls

bezūdens nātrija karbonāts

kalcija stearāts

tabletes apvalks:

polivinilspirts

talks

titāna dioksīds (E 171)

makrogols 3350

sojas lecitīns
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
bezūdens nātrija karbonāts
metakrilskābes/etilakrilāta kopolimērs (1:1).
nātrija laurilsulfāts
polisorbāts 80
trietilcitrāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteriepakojumam: 3 gadi.

ABPE pudelēm: 3 gadi.

Pēc pirmās pudeles atvēršanas Panzilan drīkst lietot trīs mēnešus.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

oPA/Al/PVH-Al blisteros pa 7 vai 14 tabletēm.

ABPE pudelēs ar PP korķīti un mitruma uzsūcēju pa 7 vai 14 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

LV 11-0046

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 10. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

07/2023