

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pantoprazol PharmaS 20 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Narančaste, ovalne, bikonveksne, obložene tablete bez oznake na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina:

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest.
Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitisa.

Odrasli:

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR (vidjeti dio 4.4.)

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi iznad 12 godina

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

Preporučena doza je jedna tableta od 20 mg pantoprazola dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za dva do četiri tjedna. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeća četiri tjedna terapije. Kad se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolirati uzimanjem 20 mg pantoprazola dnevno prema potrebi ("on-demand"). Povratak na redovitu terapiju je opravdan ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajno liječenje preporučena doza održavanja je jedna tableta od 20 mg pantoprazola dnevno, a u slučaju recidiva može se povećati na 40 mg pantoprazola dnevno. Za takve slučajeve raspoložive su tablete od 40 mg pantoprazola. Nakon saniranja recidiva, doza se ponovno može smanjiti na 20 mg pantoprazola dnevno.

Odrasli

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR

Preporučena doza je jedna tableta od 20 mg pantoprazola dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pantoprazola u djece u dobi do 12 godina nisu još ustanovljene.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se prekoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola na dan (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagoditi dozu.

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagoditi dozu.

Način primjene

Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati i mora ih se progutati čitave s vodom jedan sat prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je tijekom liječenja pantoprazolom redovito pratiti razinu jetrenih enzima, a naročito kod dugotrajne primjene. U slučaju porasta razine jetrenih enzima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

Istodobna primjena s NSAR

Primjenu pantoprazol tableta od 20 mg za prevenciju gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) se mora ograničiti samo na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR i koji imaju povećani rizik razvoja gastrointestinalnih komplikacija.

Povećani rizik se mora procijeniti na temelju individualnih čimbenika rizika, poput visoke životne dobi (>65 godina), anamneze gastričkog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta.

Prisutnost alarmantnih simptoma

U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine, opetovano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti moguća malignost, jer liječenje pantoprazolom može ublažiti simptome i može odgoditi postavljanje dijagnoze.

Ako simptomi potraju unatoč primjerenom liječenju, bolesnika treba uputiti na daljnje pretrage.

Istodobna primjena s atazanavirom

Istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.). Ako se procijeni da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa) u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti dozu od 20 mg pantoprazola dnevno.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama ili rizičnim čimbenicima za smanjenu apsorpciju vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Dugotrajno liječenje

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji, naročito duljoj od godine dana, moraju biti pod redovitim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Liječenje pantoprazolom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*.

Hipomagnezemija

Prijavljena je teška hipomagnezemija u bolesnika koji su inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol bili liječeni kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

Rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od prijeloma za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Pantoprazol PharmaS. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Pantoprazolom PharmaS potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i dugih lijekova kao što je erlotinib.

Lijekovi za liječenje HIV-a (atazanavir)

Istodobna primjena atazanavira te drugih lijekova za liječenje HIV-a čija je apsorpcija ovisna o pH s inhibitorima protonske pumpe može dovesti do značajnog smanjenja bioraspoloživosti lijekova za liječenje HIV-a i utjecati na njihovu djelotvornost. Zato se ne preporučuje istodobna primjena inhibitora protonske pumpe s atazanavirom (vidjeti dio 4.4.).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu opažene interakcije kod istodobne primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet je zabilježeno nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a nakon istodobne primjene tih lijekova. Stoga se kod bolesnika koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin) preporučuje praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR, nakon početka i završetka liječenja kao i tijekom neredovite primjene pantoprazola.

Ostala ispitivanja o interakcijama

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimatskog sustava. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putovi uključuju oksidaciju putem CYP3A4. Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimatskim sustavom (kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etilenestradiol) nisu zabilježila klinički značajne interakcije.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam djelatnih tvari koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (primjerice kofein, teofilin), CYP2C9 (primjerice piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (primjerice metoprolol), CYP2E1 (primjerice etanol), te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nisu zabilježene interakcije tijekom istodobnog davanja antacida.

Ispitivanja interakcija su također provedena kod istodobne primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Pantoprazol se ne smije koristiti u trudnoći osim ako je to neophodno.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko i kod ljudi. Pri odlučivanju o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije pantoprazolom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije pantoprazolom za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mogu se javiti nuspojave poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja i glavobolja koje se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

U tablici u nastavku nuspojave pantoprazola su razvrstane po sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takve nuspojave navedene pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost / Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Agranulocitoza	Leukopenija; trombocitopenija; pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povišenja lipida (triglicerida, kolesterola); promjene u tjelesnoj težini		Hiponatremija; hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4.)
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije; konfuzija, posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su

					već bili prisutni
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja; omaglica	Poremećaji okusa		
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamagljen vid		
Poremećaji probavnog sustava	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	Dijareja, mučnina / povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suha usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transaminaze, γ -GT)	Povišenje bilirubina		Oštećenje jetre; žutica; zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa / egzantem; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; multiformni eritem; fotoosjetljivost Subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Prijelom kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgija; mijalgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja u ljudi nisu poznati.

Doze do 240 mg primjenjivane intravenski tijekom dvije minute, pokazale su dobru podnošljivost. Kako se pantoprazol opsežno veže za proteine, ne dijalizira se lako.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, nema specifičnih preporuka za liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti; inhibitori protonske pumpe, ATK
oznaka: A02BC02

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica inhibira izlučivanje klorovodične kiseline u želucu.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H^+ / K^+ -ATP-azu, odnosno završnu fazu proizvodnje klorovodične kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika nestanak simptoma postiže se unutar dva tjedna liječenja.

Kao i kod liječenja s drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H_2 receptora, liječenjem s pantoprazolom smanjuje se kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalne razini staničnih receptora, može inhibirati lučenje klorovodične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natešte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. Pri kratkotrajnoj primjeni te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo pretjerano povećanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga je u malom broju slučajeva tijekom dugoročne terapije uočeno blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipičnih hiperplazija) ili gastričkih karcinoida, kakvi su utvrđeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.), nije opaženo kod ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (duljeg od godine dana) na endokrine parametre štitnjače, prema rezultatima pokusa na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 1-1,5 µg/ml prosječno se postiže oko 2 do 2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon uzastopnog uzimanja.

Apsolutna bioraspoloživost pantoprazola iz tableta iznosi oko 77%. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na površinu ispod krivulje (AUC), maksimalnu koncentraciju u serumu (C_{max}), pa stoga ni na bioraspoloživost.

Pri istodobnom uzimanju hrane povećava se samo varijabilnost vremena početka apsorpcije (t_{lag}).

Distribucija

Vezanje pantoprazola za proteine seruma iznosi oko 98%. Volumen distribucije iznosi oko 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Ostali metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije.

Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom.

Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulji od onog pantoprazola.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednostruke ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 mg do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Posebne populacije bolesnika

Spori metabolizatori

Oko 3% Europljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo sporim metabolizatorima. Kod tih pojedinaca se metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon davanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) je bila otprilike 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog utjecaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod primjene pantoprazola kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi) ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme (2-3 h), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre

Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 3 do 6 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,3 u odnosu na zdrave ispitanike.

Starije osobe

Manje povećanje AUC i C_{max} kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlade također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Nakon uzimanja jedne oralne doze od 20 mg ili 40 mg pantoprazola u djece od 5 do 16 godina starosti, vrijednosti AUC i C_{max} su bile u granicama vrijednosti koje imaju i odrasli. Nakon primjene pojedinačne intravenske doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola u djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi/težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci utemeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne pokazuju posebne opasnosti po ljude.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastričkih karcinoida je pomno istraživani i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje razine gastrina u serumu koje se u štakora pojavljuju pri kroničnoj primjeni visokih doza.

Tijekom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre kod štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.

U skupini štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg) primijećen je blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači. Pojava takvih neoplazmi povezana je s pantoprazolom izazvanim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, ne očekuju se štetni učinci lijeka na štitnjaču.

U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, pri dozama većima od 5 mg/kg, opaženi su znakovi blage fetotoksičnosti.

Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeno djelovanje.

Prolaz kroz posteljicu je istraživani na ženkama štakora i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Stoga, neposredno prije rođenja, u fetusa raste koncentracija pantoprazola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

manitol

krospovidon

natrijev karbonat, bezvodni

hidroksipropilceluloza

kalcijev stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza

željezov oksid, žuti (E 172)

željezov oksid, crveni (E 172)

Želučanootporna ovojnica:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1

trietilcitrata

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) i 28 (4x7) želučanootpornih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.

56 (4x14) i 56 (8x7) želučanootpornih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.

Radnička cesta 47

10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-817769596

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

01. prosinac 2010./02. prosinac 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj, 2019.