

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Acipan S 20 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna želučanootporna tableta sadrži 1 mikrogram boje *Ponceau 4R aluminium lake* (E124).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Žuta, ovalna, obložena tableta približne dimenzije 8,9x4,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Acipan S je indiciran za kratkotrajno liječenje simptoma refluksa (npr. žgaravica, regurgitacija kiseline) u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 20 mg pantoprazola (jedna tableta) na dan.

Tablete je ponekad potrebno uzimati 2 – 3 uzastopna dana da bi se postiglo poboljšanje simptoma. Kad se simptomi potpuno povuku, liječenje se mora prekinuti. Bez savjeta liječnika liječenje ne smije trajati duže od 4 tjedna.

Ukoliko se nakon 2 tjedna kontinuiranog liječenja simptomi ne povuku, bolesnika se mora uputiti da potraži savjet liječnika.

Posebne populacije

Za starije bolesnike i one s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Acipan S se ne preporučuje primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Acipan S 20 mg želučanootporne tablete se ne smiju žvakati niti drobiti i treba ih progutati cijele s tekućinom, prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

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

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnika se mora uputiti da se obrati liječniku ako:

- nenamjerno gubi na težini, ima anemiju, ima gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, stalno povraća ili povraća krv, jer u tom slučaju pantoprazol može prikriti simptome i odgoditi dijagnozu teške bolesti. U takvim je slučajevima potrebno isključiti maligne bolesti.
- ima gastrični ulkus ili operaciju gastrointestinalnog trakta u anamnezi.
- se trajno simptomatski liječi od probavnih smetnji ili žgaravice tijekom 4 ili više tjedana.
- ima žuticu, oštećenje jetre ili bolest jetre.
- ima neku drugu ozbiljnu bolest koja utječe na njegovo opće stanje.
- je stariji od 55 godina i ima nove ili nedavno promijenjene simptome.

Bolesnici s dugotrajnim ili recidivirajućim simptomima loše probave ili žgaravice moraju redovito posjećivati liječnika. Posebice bolesnici stariji od 55 godina koji svakodnevno uzimaju bilo kakve lijekove bez recepta protiv loše probave ili žgaravice moraju konzultirati ljekarnika ili liječnika.

Bolesnici ne smiju istodobno uzimati druge inhibitore protonske pumpe ili antagoniste H₂ receptora.

Ako su naručeni na endoskopiju ili urea-izdisajni test, bolesnici se prije uzimanja ovog lijeka moraju posavjetovati s liječnikom.

Bolesnike se mora upozoriti da tablete ne donose trenutno olakšanje tegoba. Poboljšanje simptoma može nastupiti već nakon prvog dana liječenja s pantoprazolom, no ponekad je potrebno uzimati ga 7 dana da bi se postigla potpuna kontrola žgaravice.

Bolesnici ne smiju preventivno uzimati pantoprazol.

Gastrointestinalne infekcije izazvane bakterijama

Smanjena kiselost u želucu koja nastaje iz bilo kojeg razloga – uključujući primjenu inhibitora protonske pumpe – povećava brojnost bakterija koje su inače prisutne u probavnom sustavu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost može blago povećati rizik od gastrointestinalnih infekcija s npr. *Salmonellom*, *Campylobacterom* ili *Clostridium difficile*.

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) povezane s liječenjem pantoprazolom, a koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pomno pratiti na moguću pojavu istih.

U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti zamjenske terapijske opcije.

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

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncu izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah

potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Acipan S. 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 lijekom Acipan S 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.

Sljedeći dodatni rizici smatraju se relevantnim pri dugotrajnoj primjeni:

Ovaj lijek namijenjen je samo za kratkotrajnu primjenu (do 4 tjedna) (vidjeti dio 4.2). Bolesnike treba upozoriti na dodatne rizike dugotrajnog uzimanja lijekova i naglasiti nužnost propisivanja i redovitog nadzora.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12:

Kao i svi lijekovi koji blokiraju kiselinu, pantoprazol može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalmin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili čimbenicima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Prijelom kostiju:

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih osoba 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 primati skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Hipomagnezijemija:

U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezijemija u bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) 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 hipomagnezijemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tijekom liječenja.

Ovaj lijek sadrži boju Ponceau 4R aluminium lake, koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj želučanootpornoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s farmakokinetikom apsorpcije ovisnom o pH

Acipan S može smanjiti apsorpciju djelatnih tvari čija bioraspoloživost ovisi o pH želuca (npr. ketokonazol).

Inhibitori HIV proteaze

Kontraindicirana je primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.3).

Antikoagulansi iz skupine kumarina (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije kod istodobne primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a (*International Normalised Ratio*/međunarodni normalizirani omjer) tijekom istodobne primjene tih lijekova. Stoga se u bolesnika koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin) preporučuje praćenje protrombinskog vremena/INR-a nakon početka, završetka ili tijekom neredovite primjene pantoprazola.

Metotreksat

Kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljen je porast razine metotreksata kod nekih bolesnika. Stoga u okolnostima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma ili psorijaze, treba razmisliti o privremenom prestanku primjene pantoprazola.

Druga ispitivanja interakcija

Pantoprazol se metabolizira u jetri putem enzimskog sustava citokrom P450. Ispitivanja interakcija s karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom i oralnim kontraceptivom koji sadrži levonorgestrel i etinilestradiol nisu pokazala klinički značajne interakcije. Međutim, interakcije pantoprazola s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim enzimskim sustavom se ne mogu isključiti.

Nije bilo interakcija s istodobno primijenjenim antacidima.

Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama

U bolesnika koji su primali pantoprazol zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u nekim probirnim pretragama urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrdne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Pretklinička ispitivanja nisu dokazala smanjenu plodnost ili teratogene učinke (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Pantoprazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće.

Dojenje

Pantoprazol i metaboliti pronađeni su u majčinom mlijeku u ljudi. Učinak pantoprazola na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Pantoprazol se ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Nije bilo dokaza smanjenja plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Acipian S ne utječe ili neznatno utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, mogu se pojaviti 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

Sažetak sigurnosnog profila

Očekuje se da bi približno 5 % bolesnika moglo imati nuspojave.

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljene su sljedeće nuspojave pantoprazola.

Unutar sljedeće tablice nuspojave su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji učestalosti:

Vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10000$), nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1– Nuspojave pantoprazola u kliničkim ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			agranulocitoza	trombocitopenija leukopenija, pancitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hiperlipidemija i povišenje lipida (trigliceridi, kolesterol); promjene tjelesne težine		hiponatrijemija; hipomagnezijemija, hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokalemija ⁽¹⁾
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		poremećaji sna	depresija (i pogoršanje iste)	dezorijentiranost (i pogoršanje istog)	halucinacije; konfuzija (posebno u predisponiranih bolesnika kao i pogoršanje već postojećih simptoma)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja, omaglica	poremećaji okusa		parestezija
<i>Poremećaji oka</i>			smetnje vida/zamućen		

			vid		
Poremećaji probavnog sustava	polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	proljevi; mučnina/povraćanje; distenzija abdomena 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; hepatocelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip/egzantem; pruritus	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom (TEN); reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); multiformni eritem; fotoosjetljivost; subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-skeletnog sustava i vezivnog tkiva		prijelom zapešća, kuka i kralježnice	artralgija; mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					tubulointersticijski i nefritis (TIN) (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, umor i opća slabost	povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

⁽¹⁾ Hipokalcemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4)

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 traži se da

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

4.9. Predoziranje

Doze do 240 mg primijenjivane intravenski tijekom 2 minute dobro su se podnosile. Kako se pantoprazol u velikoj mjeri veže na 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 specifičnom blokadom protonskih pumpi parijetalnih stanica želuca inhibira izlučivanje kloridne kiseline.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik, ciklički sulfenamid, u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H^+,K^+ -ATP-azu, tj. završnu fazu stvaranja kloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i utječe na bazalnu kao i na stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika, nestanak simptoma žgaravice i refluksa kiseline postiže se u jednom tjednu. Pantoprazol smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećana razina gastrina je reverzibilna. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalno od razine staničnih receptora, može inhibirati lučenje kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira da li se lijek daje oralno ili intravenski.

Vrijednosti gastrina natašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja razine gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo izrazito povećanje javlja se samo u pojedinačnim slučajevima. Kao rezultat toga, u manjem broju slučajeva kod dugotrajnog liječenja opaženo je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu (jednostavna do adenomatozna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastičkih karcinoida, kakvi su nađeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.), nije opaženo u ljudi.

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.

Klinička djelotvornost

Retrospektivnom analizom 17 ispitivanja na 5960 bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB) koji su liječeni monoterapijom s 20 mg pantoprazola, prema standardiziranoj metodologiji su procjenjivani simptomi povezani s refluksom kiseline, npr. žgaravica i regurgitacija kiseline. Izabrana ispitivanja morala su imati barem jedan simptom refluksa kiseline u 2 tjedna. Dijagnoza

GERB-a temeljila se na endoskopskoj procjeni, s izuzetkom jednog ispitivanja u koje su bolesnici uključeni samo na osnovi simptomatologije.

U tim ispitivanjima, postotak bolesnika u kojih je zabilježen potpuni nestanak simptoma žgaravice nakon 7 dana liječenja iznosio je između 54,0 % i 80,6 % u skupini bolesnika na pantoprazolu. Nakon 14 odnosno 28 dana, potpuni nestanak žgaravice zabilježen je u 62,9 % do 88,6 %, odnosno u 68,1 % do 92,3 % bolesnika.

Za potpuni nestanak simptoma regurgitacije kiseline, dobiveni su slični rezultati kao i kod nestanka žgaravice. Nakon 7 dana liječenja, postotak bolesnika u kojih je zabilježen potpuni nestanak simptoma regurgitacije kiseline iznosio je između 61,5 % i 84,4 %, nakon 14 dana liječenja bio je između 67,7 % i 90,4 %, a nakon 28 dana bio je između 75,2 % i 94,5 %.

Pantoprazol se dosljedno pokazao superiornim placebo i H2RA i neinferiornim u odnosu na ostale inhibitore protonske pumpe. Stope olakšanja simptoma refluksa kiseline su u velikoj mjeri ovisile o početnom stupnju GERB-a.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pantoprazola se ne mijenja nakon jednokratne ili ponovljene primjene.

U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Apsorpcija

Pantoprazol se nakon oralne primjene potpuno i brzo apsorbira. Apsolutna bioraspoloživost tableta iznosi oko 77 %. Nakon jednokratne oralne doze od 20 mg, prosječno se maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) od oko 1 – 1,5 $\mu\text{g/ml}$ postiže za oko 2 – 2,5 sata nakon primjene (t_{max}) i ta se vrijednost ne mijenja nakon višekratne primjene. Istodobno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost (AUC ili C_{max}), ali se povećava varijabilnost vremena početka apsorpcije (t_{lag}).

Distribucija

Volumen distribucije iznosi oko 0,15 l/kg, a vezanje pantoprazola na proteine seruma je oko 98 %.

Biotransformacija

Pantoprazol se metabolizira gotovo isključivo u jetri.

Eliminacija

Klirens je oko 0,1 l/h/kg, a poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je oko 1 sat. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe unutar parijetalnih stanica, poluvrijeme eliminacije ne korelira sa znatno dužim trajanjem djelovanja (inhibicije lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom eliminiraju putem bubrega (oko 80 %), a ostatak se izlučuje stolicom. Glavni metabolit u serumu i urinu je dezmetilpantoprazol, koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno duži od poluvremena pantoprazola.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i bolesnike na dijalizi koja uklanja samo zanemarive količine pantoprazola), nije preporučeno smanjivati dozu. Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Iako je poluvrijeme glavnog metabolita nešto duže (2 – 3 h), izlučivanje je i dalje brzo i ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje jetre

Nakon primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom jetrom (Child-Pugh stadiji A, B i C) vrijednosti poluvremena pantoprazola produžuju se na između 3 i 7 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju 3 – 6 puta, dok se C_{max} povećava samo 1,3 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Starije sobe

Manje povećanje AUC i C_{max} u starijih dobrovoljaca, u odnosu na mlađe ispitanike, nije bilo klinički značajno.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u jednom ispitivanju, otkriveni su papilomi skvamoznih stanica u predželucu štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli uzrokuju nastajanje gastričkih karcinoida temeljito je istraživani i zaključeno je da je riječ o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje razina gastrina u serumu koje se javlja u štakora tijekom kroničnog liječenja visokim dozama.

Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre štakora (u samo jednom ispitivanju na štakorima) i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metaboliziranja pantoprazola u jetri.

U skupini štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg) primijećen je u jednom 2-godišnjem ispitivanju 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 nuspojave lijeka na štitnjaču.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju u štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti u potomstva (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima (C_{max}) približno 2x većima od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je težina tijekom razdoblja oporavka bez primjene lijeka pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena je samo u mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), za koje je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju u štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju. U ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi oštećenja plodnosti ili teratogeni učinci.

Prodiranje kroz placentu je ispitano na štakorima i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga je neposredno prije rođenja kod fetusa povećana koncentracija pantoprazola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kalcijev stearat

celuloza, mikrokristalična

krospovidon

hidroksipropilceluloza, vrste EXF

natrijev karbonat, bezvodni

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica:
hipromeloza
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol 400
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1)
polisorbat 80
Ponceau 4R, aluminium lake (E124)
Quinoline yellow, aluminium lake (E104)
natrijev laurilsulfat
titanijev dioksid (E171)
trietilcitrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanje.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Al/OPA/Al/PVC blister pakiranja: 7, 14 želučanootpornih tableta.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-979842986

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.07.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. prosinca 2023.