

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nolpaza® control, 20 mg, gastrozistentne tablete
INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna tableta sadži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazol-natrijum seskvihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

- sorbitol: 18 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Tablete su svetlobraonkasto žute, blago bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno lečenje refluksnih simptoma (na primer gorušice, regurgitacije kiseline) kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Možda će biti potrebno da se tablete uzimaju 2-3 dana uzastopno da bi se postiglo olakšanje simptoma. Kada nastupi potpuno olakšanje simptoma, terapiju treba prekinuti. Terapiju ne bi trebalo uzimati duže od 4 nedelje bez konsultacije sa lekarom.

Ukoliko ne dođe do olakšanja simptoma u toku 2 nedelje neprekidnog lečenja, pacijent bi trebalo da se obrati lekaru.

Posebna populacija

Nije neophodno podešavanje doze kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre.

Upotreba u pedijatrijskoj populaciji

Ne preporučuje se primena leka Nolpaza control kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, usled nedostatka podataka o njegovoj bezbednosti i efikasnosti primene u navedenom uzrastu.

Način primene

Gastrorezistentne tablete Nolpaza control od 20 mg ne treba žvakati ili lomiti, već ih treba progutati cele sa vodom pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu (videti odeljak 6.1).

Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola i inhibitora HIV proteaze čija je resorpcija zavisna od kiselog intragastričnog pH, kao što su atazanavir, nelfinavir, a usled značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijente bi trebalo uputiti da se posavetuju sa lekarom ako:

- imaju neplanirani gubitak telesne mase, anemiju, gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, uporno povraćanje ili povraćanje krvi, jer se na taj način mogu prikriti simptomi i odložiti dijagnoza teških stanja. U ovim slučajevima bi trebalo isključiti malignitet,
- su prethodno imali čir na želucu ili hiruršku intervenciju na gastrointestinalnom traktu,
- su na stalnoj terapiji zbog lošeg varenja ili gorušice tokom 4 ili više nedelja,
- imaju žuticu, oštećenje jetre, ili oboljenje jetre,
- boluju od bilo koje teške bolesti koja utiče na opšte stanje organizma,
- su stariji od 55 godina sa novim ili nedavno promenjenim simptomima.

Pacijenti sa dugotrajnim rekurentnim simptomima lošeg varenja ili gorušice bi trebalo da se javljaju svom lekaru u dogovorenim intervalima. Posebno pacijenti stariji od 55 godina, koji svakodnevno uzimaju neki od lekova koji se izdaju bez lekarskog recepta za loše varenje ili gorušicu, bi o tome trebalo da obaveste svog farmaceuta ili lekara.

Pacijenti ne bi trebalo da upotrebljavaju istovremeno neki drugi inhibitor protonske pumpe ili H₂-antagonist.

Pacijenti bi trebalo da zatraže savet od svog lekara pre uzimanja ovog leka ukoliko imaju zakazan endoskopski pregled ili urea izdisajni test.

Pacijente bi trebalo posavetovati da tablete nisu namenjene da pruže trenutno ublažavanje simptoma.

Pacijenti mogu osetiti olakšanje simptoma već nakon prvog uzimanja pantoprazola, ali će možda biti neophodno da ga uzimaju 7 dana kako bi se postigla potpuna kontrola gorušice.

Pacijenti ne treba da pantoprazol uzimaju preventivno.

Gastrointestinalne bakterijske infekcije

Smanjeno lučenje kiseline u želucu, iz bilo kojih razloga – uključujući inhibitore protonske pumpe – povećava broj bakterija normalno prisutnih u gastrointestinalnom traktu. Terapija lekovima koji smanjuju lučenje kiseline dovodi do blagog povećanja rizika od nastanka gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *Clostridium difficile*.

Subakutni kutani lupus eritematosus (engl. subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Primena inhibitora protonske pumpe je povezana sa vrlo retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, posebno na delovima kože koji su izloženi suncu, i ukoliko su praćene pojavom artralgijske, pacijentu je potrebno odmah ukazati medicinsku pomoć i lekar treba da razmotri prekid terapije lekom Nolpaza control. Pojava SCLE pri prethodnoj primeni inhibitora protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE sa sledećom primenom drugih inhibitora protonske pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povećana koncentracija hromogranina A (CgA) može interferirati sa testovima za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Kako bi se izbegla ova interferencija, potrebno je prekinuti terapiju lekom Nolpaza control najmanje 5 dana pre merenja CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se nakon inicijalnog merenja, koncentracije CgA i gastrina ne vrate u opseg referentnih vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon obustavljanja terapije inhibitorom protonске pumpe.

Ovaj lek je namenjen samo za kratkotrajnu primenu (do 4 nedelje) (videti odeljak 4.2).

Potrebno je upozoriti pacijente o dodatnim rizicima pri dugotrajnoj primeni lekova i naglasiti potrebu za propisivanjem i redovnim kontrolama.

Sledeći dodatni rizici su relevantni pri dugotrajnoj primeni:

Uticaj na resorpciju vitamina B12:

Kao i svi lekovi koji blokiraju sekreciju želudačne kiseline, pantoprazol može smanjiti resorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) usled hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba imati u vidu kod pacijenata sa smanjenim rezervama ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12, koji su na dugotrajnoj terapiji pantoprazolom ili kada se primete odgovarajući klinički simptomi smanjene resorpcije vitamina B12.

Frakture kostiju:

Inhibitori protonске pumpe, posebno ako se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg perioda (> 1 godine), mogu umereno povećati rizik od preloma kuka, ručnog zgloba i kičme, naročito kod starijih pacijenata ili u prisustvu drugih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonске pumpe mogu povećati ukupan rizik od preloma za 10-40%. Rizik može biti povećan i zbog drugih faktora. Pacijenti sa rizikom od osteoporoze zahtevaju posebnu negu, u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje adekvatnog unosa vitamina D i kalcijuma.

Hipomagnezija:

Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonске pumpe kao što je pantoprazol, u periodu od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva i godinu dana, prijavljeni su slučajevi teškog oblika hipomagnezije. Mogu se ispoljiti teški simptomi hipomagnezije, kao što su umor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali mogu početi podmuklo i stoga se mogu prevideti. Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezija je ublažena nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonске pumpe.

Kod pacijenata kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonске pumpe ili koji sa inhibitorima protonске pumpe istovremeno uzimaju digoksin ili lekove koji mogu prouzrokovati hipomagneziju (npr. diuretici), lekar treba da razmotri određivanje koncentracije magnezijuma u krvi pre započinjanja terapije inhibitorom protonске pumpe i periodično u toku same terapije.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Nolpaza control sadrži sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Nolpaza control može smanjiti resorpciju aktivnih supstanci čija bioraspoloživost zavisi od pH vrednosti u želuca (npr. ketokonazol).

Inhibitori HIV proteaze:

Kontraindikovana je istovremena primena pantoprazola i inhibitora HIV proteaze čija je resorpcija zavisna od kiselog intragastričnog pH, kao što su atazanavir, nelfinavir, a usled značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (videti odeljak 4.3).

Kumarinski antikoagulansi:

Iako u kliničkim farmakokinetičkim studijama nisu primećene interakcije tokom istovremene primene pantoprazola sa fenprokumonom ili varfarinom, u postmarketinškom periodu je prijavljeno nekoliko izolovanih slučajeva promene vrednosti INR (engl. International Normalized Ratio, INR). Prema tome, kod pacijenata koji su na terapiji kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin), preporučuje se

praćenje vrednosti protrombinskog vremena/INR-a nakon početka, završetka ili tokom neredovne primene pantoprazola.

Metotreksat:

Pri istovremenoj primeni velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe, prijavljeno je da kod nekih pacijenata dolazi do povećanja koncentracije metotreksata. Prema tome, u slučajevima gde se primenjuju velike doze metotreksata, na primer u terapiji karcinoma i psorijaze, treba razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostale interakcije:

Pantoprazol se metaboliše u jetri preko citohrom P450 sistema enzima. Interakciju pantoprazola sa ostalim supstancama koje se metabolišu preko istog sistema enzima ne bi trebalo isključiti.

Međutim, klinički značajne interakcije nisu primećene u specifičnim testovima sa karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom i oralnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel ili etinilestradiol.

Nije bilo interakcija tokom istovremene primene sa antacidima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni pantoprazola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Pretkliničke studije su pokazale da nema dokaza o smanjenju plodnosti ili postojanju teratogenih efekata (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Pantoprazol ne treba koristiti u toku trudnoće.

Dojenje

Pantoprazol/metaboliti su identifikovani u ljudskom mleku. Uticaj pantoprazola na novorođenčad/odojčad je nepoznat. Lek Nolpaza control ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o oštećenju plodnosti nakon primene pantoprazola (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Nolpaza control nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, neželjene reakcije poput vrtoglavice i poremećaja vida, se mogu javiti (videti odeljak 4.8). Pacijenti ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se jave pomenute neželjene reakcije.

4.8. Neželjena dejstva

Kod približno 5% pacijenata može se očekivati pojava neželjenih reakcija. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su dijareja i glavobolja, sa frekvencom pojavljivanja kod približno 1% pacijenata. Sledeće neželjene reakcije su prijavljene tokom primene pantoprazola.

U sledećoj tabeli, neželjene reakcije su poredane prema sledećoj učestalosti pojavljivanja:

Veoma često ($\geq 1/10$), **često** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), **povremeno** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), **retko** ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), **veoma retko** ($< 1/10000$), **nepoznate učestalosti** (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

U okviru svake grupe neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			agranulocitoza	trombocitopenija; leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			hiperlipidemije; povećanje koncentracije lipida (trigliceridi, holesterol); promene telesne mase		hiponatrijemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji sna	depresija (i sva pogoršanja)	dezorijentisanost (i sva pogoršanja)	halucinacije, konfuzija (posebno kod pacijenata sa predispozicijama, kao i pogoršanje već postojećih simptoma)
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja; vrtoglavica	poremećaj čula ukusa		
Poremećaji oka			poremećaji vida / zamućeni vid		
Gastrointestinalni poremećaji	polipi fundusnih žlezda (benigni)	dijareja; mučnina/povraćanje; distenzija abdomena i nadimanje; konstipacija; suva usta; bol u abdomenu i nelagodnost			
Hepatobilijarni poremećaji		povećane vrednosti enzima jetre (transaminaze, γ -GT)	povećane vrednosti bilirubina		hepatocelularno oštećenje, žutica, hepatocelularna insuficijencija
Poremećaji		osip /	urtikarija;		Stevens-

kože i potkožnog tkiva		egzantem / erupcije; pruritus	angioedem		<i>Jonhson-ov sindrom; Lyell-ov sindrom; multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kutani lupus erythematosus (videti odeljak 4.4)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog, i vezivnog tkiva		prelom ručnog zgloba, kuka i kičme	artralgija; mijalgija		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		astenija, umor, slabost	povećanje telesne temperature, periferni edem		

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Doze do 240 mg primenjene intravenski tokom 2 minuta, imale su dobru podnošljivost. Pošto se pantoprazol u velikoj meri vezuje za proteine, ne može se lako ukloniti dijalizom.

U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije, pored simptomatske i suportivne terapije, nema posebnih terapijskih preporuka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za poremećaje aciditeta; Inhibitori protonске pumpe

ATC šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu specifičnom blokadom protonске pumpe parijetalnih ćelija.

Pantoprazol prelazi u aktivnu formu, ciklični sulfenamid, u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama, gde vrši inhibiciju enzima H⁺/K⁺-ATP-aze, što je završna faza sekrecije hlorovodonične kiseline u želucu. Stepен inhibicije zavisi od doze i utiče kako na osnovnu, tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata gubitak simptoma gorušice i refluksа kiseline se postiže za nedelju dana. Pantoprazol uzrokuje smanjenje kiselosti u želucu, a tako i povećanje gastrina, srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje gastrina je reverzibilno. Pošto se pantoprazol vezuje za enzim distalno u odnosu na nivo ćelijskog receptora, ova supstanca može uticati na sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim materijama (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Dejstvo je isto, bilo da se primenjuje oralno ili intravenski.

Pod uticajem pantoprazola dolazi do porasta vrednosti gastrina natašte. Kod kratkotrajne primene u većini slučajeva vrednosti ne prelaze gornju granicu normale. Kod dugotrajne primene, u većini slučajeva vrednosti gastrina se dupliraju. Prekomerno povećanje se pak dešava samo u pojedinim slučajevima. Tokom dugotrajne terapije, u malom broju slučajeva, kao rezultat uočena je pojava blagog do umerenog povećanja broja specifičnih endokrinih ćelija (ECL) u želucu (prosta do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema studijama sprovedenim do sada, formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želudačnih karcinoida koji su nađeni u eksperimentima na životinjama (videti odeljak 5.3), što nije uočeno kod ljudi. Tokom terapije antisekretornim lekovima, vrednost gastrina u serumu se povećava kao odgovor na smanjenu sekreciju gastrične kiseline. Takođe, koncentracija CgA se povećava usled smanjenja gastrične kiselosti. Povećana koncentracija CgA može interferirati sa ispitivanjima za neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni podaci ukazuju da terapiju inhibitorima protonске pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 nedelje pre merenja koncentracije CgA. Ovo će omogućiti da se koncentracije CgA, koje mogu biti lažno povećane nakon terapije inhibitorima protonске pumpe, vrate na referentne vrednosti.

Klinička efikasnost

U retrospektivnoj analizi 17 studija koje su obuhvatile 5960 pacijenata sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB) koji su lečeni sa 20 mg pantoprazola (monoterapija), simptomi povezani sa refluksom kiseline na primer gorušica i regurgitacija kiseline su procenjivani na osnovu standardizovane metodologije.

Odabrane studije su morale da zadovoljavaju uslov da imaju najmanje jedan zabeležen simptom refluksа kiseline u toku 2 nedelje. Dijagnoza GERB-a u ovim studijama je zasnovana na endoskopskom pregledu, sa izuzetkom jedne studije gde je uključivanje pacijenata zasnovano samo na simptomatologiji.

U ovim studijama, procenat pacijenata koji su imali potpun nestanak simptoma gorušice nakon 7 dana bio je između 54,0% i 80,6% u grupi koja je uzimala pantoprazol. Nakon 14-og dana potpun nestanak simptoma gorušice zabeležen je kod 62,9% do 88,6% pacijenata, a nakon 28-og dana potpun nestanak simptoma gorušice zabeležen je kod 68,1% do 92,3% pacijenata.

Za potpuni nestanak simptoma regurgitacije kiseline, slični rezultati su dobijeni kao i za gorušicu. Procenat pacijenata koji su nakon 7 dana imali potpun nestanak simptoma regurgitacije kiseline bio je između 61,5% i 84,4%, nakon 14 dana između 67,7% i 90,4%, i nakon 28 dana između 75,2% i 94,5%.

Pantoprazol se dosledno prikazao superiornim u odnosu na placebo i antagoniste H-2 receptora i neinferiornim u odnosu na ostale inhibitore protonske pumpe. Stope olakšanja simptoma refluksa kiseline su u velikoj meri nezavisne od početne faze GERB-a.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika pantoprazola se ne menja nakon primene pojedinačna ili ponovljene doze. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola je linearna kako nakon peroralne, tako i nakon intravenske upotrebe.

Resorpcija

Pantoprazol se u potpunosti i brzo resorbuje nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost jedne tablete je približno 77%. U proseku, za približno 2 do 2,5 časa po uzimanju (t_{max}) pojedinačne oralne doze od 20 mg, postiže se maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) od 1–1,5 mikrograma/mL, i ove vrednosti ostaju nepromenjene nakon višestruke primene. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na bioraspoloživost [površina ispod krive (PIK) ili maksimalna koncentracija u serumu (C_{max})], ali povećava varijabilnost vremena početka resorpcije (lag time, t_{lag}).

Distribucija

Volumen distribucije je približno 0,15 L/kg, a vezivanje za protein seruma je približno 98%.

Metabolizam

Pantoprazol se skoro u potpunosti metaboliše u jetri.

Eliminacija

Klirens je približno 0,1 L/h/kg, a terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je približno 1h. Zabeleženo je nekoliko slučajeva sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske pumpe u parijetalnim ćelijama, poluvreme eliminacije nije u uzajamnoj vezi sa produženim dejstvom (inhibicija sekrecije kiseline).

Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put izlučivanja (približno 80%) za metabolite pantoprazola; ostatak se izlučuje putem fecesa. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol, koji je konjugovan u obliku sulfata. Poluvreme eliminacije glavnog metabolita (približno 1,5 sat) nije mnogo duže od vrednosti za pantoprazol.

Posebna populacija

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije preporučeno smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi, čime se uklanja samo zanemarljiva količina pantoprazola). Kao i kod zdravih, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko. Iako je poluvreme eliminacije glavnog metabolita duže (2-3h), izlučivanje je ipak dovoljno brzo pa ne dolazi do akumulacije.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nakon primene pantoprazola kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (*Child-Pugh* klasa A, B i C) vrednosti poluvremena eliminacije se povećavaju na između 3 i 7 h, a vrednosti površine ispod krive (PIK) su povećane za faktor 3–6, dok je C_{max} neznatno povećana za faktor 1,3 u odnosu na vrednosti kod zdravih osoba.

Stariji pacijenti

Neznatno povećanje vrednosti površine ispod krive (PIK) i C_{max} kod starijih dobrovoljaca, u poređenju sa mlađim dobrovoljcima, nije bilo klinički značajno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvekcionalnim farmakološkim ispitivanjima bezbednosti primene leka, toksičnosti i genotoksičnosti nakon ponovljene primene, ne ukazuju na posebnu opasnost primene leka kod ljudi.

Tokom dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti na pacovima, pronađene su neuroendokrine neoplazme. Uz to, u predželudačnom delu kod pacova pronađeni su papilomi skvamoznih ćelija. Pažljivo je ispitan mehanizam koji putem supstutuisanih benzimidazola dovodi do formiranja gastričnih karcinoida. Došlo se do zaključka da se radi o sekundarnoj reakciji na znatno povišenu koncentraciju gastrina u serumu pacova tokom hronične primene visokih doza.

Tokom dvogodišnjeg ispitivanja na glodarima primećen je povećan broj tumora jetre kod pacova (u samo jednoj studiji na pacovima) i ženki miševa, što se pripisuje intenzivnom metabolizmu pantoprazola u jetri. Blag porast neoplastičnih promena tireoidne žlezde uočen je u dvogodišnjoj studiji kod grupe pacova koji su primali najveće doze (200 mg/kg telesne mase). Pojava ovih neoplazmi se povezuje sa promenama u razgradnji i tiroksina u jetri, pod dejstvom pantoprazola. Kako su kod ljudi terapijske doze niske, na tireoidnim žlezdama se ne očekuju neželjena dejstva.

U studijama na životinjama (pacovima) doza od 5 mg/kg telesne mase je označena kao doza koja ne izaziva neželjeno dejstvo embriotoksičnosti. Ispitivanja su pokazala da nema dokaza o smanjenoj plodnosti ili teratogenom dejstvu.

Prolazak kroz placentu je ispitivanja kod pacova, pri čemu je utvrđen porast u uznapredovalo gestaciji. Posledica je povećanje koncentracije pantoprazola kod fetusa neposredno pre rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Manitol (E421);
Krospovidon;
Natrijum-karbonat;
Sorbitol (E420);
Kalcijum-stearat;

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Hipromeloza (E 464);
Povidon K25;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Propilenglikol (E1520);
Metakrilna kiselina – etakrilat kopolimer (1:1), disperzija 30%;
Natrijum-laurilsulfat;
Polisorbat 80;
Makrogol 6000;
Talk (E553b);

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 7 gastrozistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister sa 7 gastrozistentnih tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02815-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.10.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.