

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ipraalox 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg pantoprazola v obliki natrijevega pantoprazolata seskvihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: maltitol (38,425 mg), sojin lecitin, pridobljen iz sojinega olja (0,345 mg) (glejte poglavje 4.4) in največ 1,84 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentna tableta.

Ovalne gastrorezistentne tablete rumene barve, velikosti približno 8,2 x 4,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno zdravljenje simptomov refluksa (npr. zgage, regurgitacije kisline) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg pantoprazola (ena tableta) na dan.

Za izboljšanje simptomov je lahko potrebno 2-3- dnevno zaporedno jemanje tablet. Ko so simptomi povsem odpravljeni, je treba zdravljenje končati. Brez posveta z zdravnikom zdravljenje ne sme trajati več kot 4 tedne.

Bolniku je treba naročiti, naj se posvetuje z zdravnikom, če po 2 tednih stalnega zdravljenja ni doseženo olajšanje simptomov.

Posebne populacije

Starejšim bolnikom in bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Ipraalox pri otrocih in mladostnikih do 18 leta ni priporočljiva.

Način uporabe

Tablet se ne sme žvečiti ali zdrobiti, pogoltniti jih je treba cele s tekočino pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, substituirane benzimidazole, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje skupaj z zdravilom Ipraalox in z zaviralci proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od pH želodčne kisline, kot so atazanavir, nelfinavir; zaradi znatnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, da se posvetujejo s svojim zdravnikom:

- če nenamerno izgubljajo telesno maso, postanejo anemični, opazijo krvavitev iz prebavil, imajo motnje pri požiranju, stalno bruhanje ali med bruhanjem opazijo kri. Uporaba tega zdravila lahko zmanjša simptome in povzroči zakasnitev diagnoze resnejšega stanja. V takšnih primerih je treba izključiti maligno obolenje.
- če so kdaj imeli želodčno razjedo ali operacijo na prebavilih.
- če se 4 tedne ali več neprekinjeno simptomatsko zdravijo zaradi težav z želodcem ali zgage.
- če imajo zlatenico, okvaro jeter ali bolezen jeter.
- če imajo kakršnokoli drugo resno bolezen, ki prizadeva njihovo splošno zdravstveno stanje.
- če so starejši od 55 let in so se jim pojavili novi simptomi ali pa so se ti nedavno spremenili.

Bolniki, ki imajo dolgotrajne ponavljajoče se simptome prebavnih motenj ali zgage, morajo hoditi na redne preglede k svojemu zdravniku. Še zlasti morajo svojega farmacevta ali zdravnika obvestiti bolniki, starejši od 55 let, ki vsak dan jemljejo brez recepta dostopna zdravila proti prebavnim motnjam ali zgagi.

Bolniki sočasno ne smejo jemati kakšnega drugega zaviralca protonske črpalke ali antagonista H₂.

Bolniki se morajo pred jemanjem tega zdravila posvetovati z zdravnikom, če imajo predvideno endoskopijo ali test sečnine v izdihanem zraku.

Bolnikom je treba povedati, da tablete niso namenjene za takojšnje olajšanje težav.

Bolnikom se lahko simptomatsko olajšanje pojavi po približno enem dnevu zdravljenja s pantoprazolom, vendar je lahko za popolno obvladanje zgage potrebno 7-dnevno jemanje. Bolniki pantoprazola ne smejo jemati kot zdravila za preventivo.

Bakterijske okužbe prebavil

Zmanjšanje kislosti želodčnega soka iz kakršnega koli razloga, vključno z zaviralci protonske črpalke, poveča število želodčnih bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Pri zdravljenju z zdravili za znižanje kislosti se nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* ali *Clostridium difficile*.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ipraalox. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

Sojin lecitin

Zdravilo vsebuje lecitin, pridobljen iz sojinega olja. Ne uporabljajte tega zdravila, če ste alergični na arašide ali sojo.

Maltitol

Zdravilo vsebuje maltitol.

Bolniki z redko prirojeno motnjo intolerance za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Ipraalox (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

To zdravilo je namenjeno samo za kratkotrajno uporabo (do 4 tedne) (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba opozoriti na dodatna tveganja pri dolgotrajni uporabi zdravil, ter poudariti, da je zanje potreben recept in redno spremljanje.

Pri dolgotrajni uporabi je treba upoštevati naslednja dodatna tveganja:

Vpliv na absorpcijo vitamina B12

Pantoprazol lahko kot vsa zdravila za znižanje kislosti zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami vitamina v telesu ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 pri dolgotrajnem zdravljenju ali ob upoštevanju ustreznih kliničnih simptomov.

Zlom kosti:

Zaviralci protonske črpalke, še posebej če se uporabljajo v velikih odmerkih in daljša obdobja (> 1 leto), lahko rahlo povečajo tveganje zloma kolka, zapestja in hrbtnice, predvsem pri starejših ljudeh ali v prisotnosti drugih priznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo splošno tveganje za zlome za 10–40 %. Del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni zdravljenja v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

Hipomagnezemija:

O resni hipomagneziemiji so poročali pri bolnikih, ki so najmanj tri mesece, a v večini primerov eno leto, zdravljeni z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol. Pojavijo se lahko resni neželeni učinki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, ki pa se lahko pojavijo prikrito in se jih spregleda. V velikem deležu prizadetih bolnikov se je hipomagnezemija izboljšala po nadomestitvi magnezija in prekinitvi zaviralcev protonske črpalke.

Pri bolnikih, za katere se pričakuje dolgotrajno zdravljenje ali ki prejemajo zaviralce protonske črpalke sočasno z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), naj bi zdravstveni delavci izvajali merjenje ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in redno med zdravljenjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek pantoprazola na absorpcijo drugih zdravil

Zdravilo Ipraalox lahko zmanjša absorpcijo zdravilnih učinkovin, katerih biološka uporabnost je odvisna od pH želodčnega soka (npr. ketokonazol).

Zaviralci proteaze HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od pH želodčne kisline, kot so atazanavir, nelfinavir, je kontraindicirana zaradi znatnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.3).

Kumarinski antikoagulanti (fenprokumon ali varfarin)

V kliničnih farmakokinetičnih študijah med sočasno uporabo fenprokumona ali varfarina sicer niso opazili medsebojnega delovanja, v postmarketinškem obdobju pa je bilo med sočasnim zdravljenjem zabeleženih nekaj posameznih primerov spremenjenega mednarodnega normaliziranega razmerja (INR). Zato je bolnikom, ki dobivajo kumarinske antikoagulate (npr. fenprokumon ali varfarin), priporočljivo kontrolirati protrombinski čas/INR po uvedbi pantoprazola, po prenehanju njegove uporabe in v primeru njegove neredne uporabe.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju vrednosti metotreksata. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata, npr. pri zdravljenju raka ali psoriaze, bo zdravljenje s pantoprazolom morda treba začasno prekiniti.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450.

Študije medsebojnega delovanja s karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij, vendar pa medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki se presnavljajo z istim encimskim sistemom, ni mogoče izključiti.

S sočasno uporabljanimi antacidi niso ugotovili medsebojnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale negativen vpliv na sposobnost razmnoževanja. Predklinične študije niso pokazale znakov prizadete plodnosti ali teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Ipraalox se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Pantoprazol/presnovke so našli v materinem mleku. Učinek pantoprazola na novorojenčke/dojenčke ni znan. Zdravila IPRAALOX se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Pri študijah na živalih uporaba pantoprazola ni vplivala na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo IPRAALOX nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Lahko se pojavijo neželeni učinki, kot sta omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V tem primeru, bolniki ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke zdravila je mogoče pričakovati pri približno 5 % bolnikov. Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta driska in glavobol, ki se oba pojavita pri približno 1 % bolnikov.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Pri uporabi pantoprazola so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so v tabeli v nadaljevanju navedeni v skladu z navedbo pogostnosti po MedDRA:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželene učinki zdravljenja s pantoprazolom v kliničnih preskušanjih in iz postmarketinških izkušenj

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznani
Organski sistem					
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombocitopenija; levkopenija, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			Hiperlipidemije in povišani lipidi (trigliceridi, holesterol), spremembe telesne mase		hiponatriemija, hipomagnezija, hipokalcemija v povezavi s hipomagnezijo
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije; zmedenost (zlasti pri bolnikih s predhodnim nagnjenjem ter poslabšanje obstoječih simptomov)
Bolezni živčevja		glavobol; omotica	motnje okušanja		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida / zamegljen vid		
Bolezni prebavil	Polipi fundičnih žlez (benigni)	driska; navzea / bruhanje; napenjanje in vetrovi; zaprtje; suha usta;			mikroskopski kolitis

		bolečine in neugodje v predelu trebuha			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečani jetrni encimi (transaminaze, γ -GT)	povišan bilirubin		poškodba jetrnih celic; zlatenica; odpoved delovanja jetrnih celic
Bolezni kože in podkožja		osip / eksantem / kožni izpuščaj; srbenje	koprivnica; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; multiformni eritem; fotosenzitivnost; <u>subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)</u>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom zapestja, kolka in hrbtenice	artralgija; mialgija		
Bolezni sečil					Intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		šibkost, utrujenost in občutek slabosti, neugodja	povišana telesna temperatura; periferni edem		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki so dobro prenesli odmerke do 240 mg intravensko, dane v 2 minutah.

Pantoprazol je v veliki meri vezan na beljakovine in se zato ne dializira zlahka.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje, drugih, specifičnih terapevtskih priporočil ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke
Oznaka ATC: A02BC02

Mehanizem delovanja

Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu, s specifičnim zaviranjem protonske črpalke parietalnih celic.

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko, ciklični sulfenamid, pretvori v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira H^+ , K^+ ATPazni encim, to je končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje tako na bazalno kot tudi na stimulirano izločanje kisline. Pri večini bolnikov dosežemo izginotje simptomov (zgaga, refluks želodčne kisline) v enem tednu. Pantoprazol zmanjša kislost v želodcu in posledično zviša gastrin, sorazmerno z znižanjem kislosti. Zvišanje gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od celičnega receptorja, lahko zavira izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek je enak ne glede na to, ali se zdravilo daje peroralno ali intravensko.

Vrednosti gastrina, izmerjenega na tešče, se po jemanju pantoprazola povečajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo normalne zgornje meje. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se nivoji gastrina v večini primerov podvojijo. Do prekomernega povečanja pride samo v posameznih primerih. Kot posledica tega pride pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov od rahlega do zmernega porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih celic ECL (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih študijah na ljudeh niso bile opažene tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih našli pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poveša, vrne v referenčno območje.

Klinična učinkovitost

V retrospektivni analizi 17 študij pri 5960 bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB), zdravljenih z monoterapijo 20 mg pantoprazola, so simptome refluksa kisline (npr. zgago in regurgitacijo kisline) ocenili v skladu s standardizirano metodologijo. Izbrane študije so morale v 2 tednih vključevati vsaj eno točko beleženja simptomov refluksa kisline. Diagnoza GERB v teh študijah je temeljila na endoskopski oceni, razen ene študije, v kateri je vključitev bolnikov temeljila samo na simptomatiki.

V teh študijah je bil odstotek bolnikov, ki jim je zgaga po 7 dneh popolnoma izginila, v skupini s pantoprazolom od 54,0 % do 80,6 %. Po 14 dneh je zgaga povsem izginila pri 62,9 % do 88,6 % bolnikov, po 28 dneh pa pri 68,1 % do 92,3 % bolnikov.

Kar zadeva popolno izginotje regurgitacije kisline, so bili rezultati podobni kot za zgago. Po 7 dneh je bil odstotek bolnikov s popolnim izginotjem regurgitacije kisline od 61,5 % do 84,4 %, po 14 dneh med 67,7 % in 90,4 % in po 28 dneh med 75,2 % in 94,5 %.

Pantoprazol se je dosledno izkazal za boljšega od placeba in H2RA ter neinferiornega z drugimi zaviralci protonske črpalke. Stopnja olajšanja simptomov refluxa kisline je bila v veliki meri neodvisna od začetnega stadija GERB.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika se po enkratni ali večkratni uporabi ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola po peroralni in po intravenski uporabi linearna.

Absorpcija

Pantoprazol se po peroralni uporabi popolnoma in hitro absorbira. Absolutna biološka uporabnost zdravila iz tablet je približno 77 %. Največja koncentracija v serumu (C_{max}), ki je okoli 1 do 1,5 $\mu\text{g/ml}$, je v povprečju dosežena od 2,0 do 2,5 ure po uporabi (t_{max}) enkratnega peroralnega odmerka 20 mg; te vrednosti po večkratni uporabi ostanejo stalne. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (AUC ali C_{max}), poveča pa variabilnost časovnega zamika (t_{lag}).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je okrog 0,15 l/kg in vezava na beljakovine v serumu je okrog 98 %.

Biotransformacija

Pantoprazol se presnavlja skoraj izključno v jetrih.

Izločanje

Očistek je okrog 0,1 l/h/kg in terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) približno 1 uro. Opisanih je bilo nekaj primerov bolnikov z upočasnjem izločanjem. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko v parietalnih celicah, se eliminacijski razpolovni čas ne sklada z veliko daljšim trajanjem delovanja (zavrtje izločanja kisline).

Odstranjevanje skozi ledvice je glavna pot izločanja (okrog 80 %) presnovkov pantoprazola; preostanek se izloči z blatom. Glavni presnovek v serumu in urinu je dezmetilpantoprazol, ki se konjugira s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni veliko daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Če pantoprazol dobivajo bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic (vključno z bolniki na dializi, ki odstrani le zanemarljivo količino pantoprazola), odmerka ni treba zmanjšati. Razpolovni čas pantoprazola je kratek, tako kot pri zdravih osebah. Čeprav ima glavni presnovek daljši razpolovni čas (od 2 do 3 ure), je izločanje kljub temu hitro, zato kopičenja ni.

Okvara jeter

Po uporabi pantoprazola pri bolnikih z okvaro jeter (A, B in C po Child-Pughu) se razpolovni čas podaljša na 3 do 7 ur, AUC pa se poveča za 3- do 6-krat, toda C_{max} se v primerjavi z zdravimi preiskovanci poveča le rahlo, za faktor 1,3.

Starejši

Rahlo povečanje AUC in C_{max} pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mlajšimi osebami ni klinično pomembno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V 2-letnih študijah karcinogenosti pri podganah so odkrili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so v eni študiji našli ploščatocelične papilome v predželodcu podgan. Mehanizem nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzoimidazoli so skrbno raziskali in sklepati je mogoče, da gre za sekundarno reakcijo na izjemno zvišano raven gastrina v serumu, ki se pojavi pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki.

V 2-letnih študijah na glodalcih so pri podganah (samo v eni študiji na podganah) in mišjih samicah ugotovili več tumorjev na jetrih; to so razlagali kot posledico velike presnove pantoprazola v jetrih. V skupini podgan, ki so v 2-letni študiji dobivale največji odmerek (200 mg/kg), so opazili rahlo povečanje neoplastičnih sprememb na ščitnici. Pojav teh novotvorb je povezan s spremembami razgradnje tiroksina v podganjih jetrih, povzročenimi s pantoprazolom. Ker je terapevtski odmerek pri človeku majhen, ni pričakovati neželenih učinkov na žlezo ščitnico.

V študijah na živalih (podganah) je bil odmerek 5 mg/kg ugotovljeni NOAEL (raven brez opaženih neželenih učinkov) glede embriotoksičnosti.

V peri-postnatalni študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti (C_{max}), ki je približno 2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh, opaženi znaki toksičnosti za potomce (umrljivost, nižja povprečna telesna masa, nižji povprečni prirast telesne mase in slabša rast kosti). Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti podobni v vseh skupinah, trend prirastka telesne mase pa je po obdobju okrevanja brez zdravlil nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri dojenih podganjih mladičih (do 21 dni starosti), kar glede na oceno pri ljudeh ustreza dojenčkom do dveh let. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasen. Pri predhodni peri-postnatalni študiji pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih, 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom 5 mg/kg v tej študiji, ni bilo pojava neželenih učinkov.

Raziskave niso dale dokazov o prizadeti plodnosti ali teratogenih učinkih. Prodiranje v placento so raziskali pri podganah in ugotovili, da se povečuje z napredovalo brejostjo. Zato se koncentracija pantoprazola v plodu poveča kratek čas pred rojstvom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

maltitol (E965)
krospovidon tip B
natrijev karmelozat
brezvodni natrijev karbonat
kalcijev stearat

Obloga:

polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
sojin lecitin
rumeni železov oksid (E172)

brezvodni natrijev karbonat
kopolimer metakrilne kisline etilakrilata (1:1)
(disperzija vsebuje polisorbat 80 in natrijev lavrilsulfat)
trietilcitrata

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Alu/alu pretisni omoti: 4 leta
Plastični vsebnik iz HDPE: 3 leta

Po prvem odprtju plastenke je potrebno zdravilo porabiti v 3 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot oPA/Alu/PVC/Alu, ki vsebuje 7 ali 14 gastrorezistentnih tablet ali *HDPE vsebnik s polipropilensko zaporko in sušilnim sredstvom*, ki vsebuje 7 ali 14 gastrorezistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00790/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.03.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 25.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.02.2020