

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pantoprazol APharma 40 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku natrij seskvihidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli do gotovo bijeli porozni kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pantoprazol APharma je indiciran u odraslih za liječenje sljedećih stanja:

- refluksni ezofagitis
- ulkusna bolest želuca i dvanaesnika
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora primjeniti zdravstveni radnik i pod odgovarajućim medicinskim nadzorom. Intravenska primjena lijeka Pantoprazol APharma preporučuje se samo ako peroralna primjena nije moguća. Dostupni su podaci o intravenskoj primjeni u trajanju do 7 dana. Stoga, čim peroralna terapija postane moguća, mora se prekinuti liječenje s lijekom Pantoprazol APharma, a umjesto toga mora se nastaviti liječenje primjenom 40 mg pantoprazola kroz usta (*per os*).

Doziranje

Ulkusna bolest želuca i dvanaesnika, refluksni ezofagitis

Preporučena intravenska doza je jedna bočica lijeka Pantoprazol APharma na dan (40 mg pantoprazola).

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja mora se započeti s dnevnom dozom od 80 mg pantoprazola. Zatim se doza može prema potrebi povećati ili smanjiti rukovodeći se mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Doze veće od 80 mg dnevno, moraju se podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali takve doze se ne smiju primjenjivati dulje nego je potrebno za postizanje adekvatne kontrole kiseline. Ako je potrebna brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg pantoprazola je kod većine bolesnika dovoljna za smanjenje lučenja kiseline na ciljnu vrijednost (<10 mEq/h) unutar jednog sata.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre doza ne smije prijeći 20 mg pantoprazola na dan (pola bočice od 40 mg pantoprazola) (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost pantoprazola 40 mg praška za otopinu za injekcije u djece mlađe od 18 godina. Stoga se primjena Pantoprazola APharma 40 mg praška za otopinu za injekciju ne preporučuje u bolesnika mlađih od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali se ne može dati preporuka o doziranju.

Način primjene

Otopina spremna za uporabu se priprema s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije. Pripremljena otopina se može primijeniti izravno ili se može dati nakon miješanja sa 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije ili otopine glukoze 50 mg/ml (5 %). za injekcije

Pripremljena otopina mora se upotrijebiti unutar 12 sati

Lijek se mora primijeniti intravenski tijekom 2 -15 minuta.

Za uputu o pripremi lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Maligna bolest želuca

Simptomatski odgovor na pantoprazol može prekriti simptome maligne bolesti želuca i i odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak težine, učestalo povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa mora se isključiti moguća malignost.

Ako simptomi potraju unatoč primjerenom liječenju, potrebno je razmotriti daljnje pretrage.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se tijekom terapije pantoprazolom redovito pratiti jetrene enzime. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze kod kojih apsorpcija ovisi o želučanom pH, kao npr. kod atazanavira, jer može značajno umanjiti njihovu bioraspoloživost (vidjeti dio 4.5).

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Liječenje pantoprazolom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Hipomagnezija

Rijetko je prijavljena teška hipomagnezija u bolesnika koji su bili liječeni inhibitorima protonske pumpe (IPP) kao što je pantoprazol kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezija može dovesti do hipokalcijemije i/ili hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). U većine pogođenih bolesnika hipomagnezija (i hipokalcemija i/ili hipokalemija povezana s hipomagnezijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida IPP terapije.

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

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (> 1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture 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 frakture 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.

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) koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, a povezane su s liječenjem pantoprazolom (vidjeti dio 4.8).

U vrijeme propisivanja, bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te ih opno nadzirati zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, primjenu pantoprazola treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje.

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

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgiom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Pantoprazol APharma. 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 pretragama

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s ispitivanjima za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla interferencija mora se prekinuti liječenje pantoprazolom najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1). Ukoliko se razina CgA i gastrina ne vrate na referentnu vrijednost nakon početnog mjerenja, mjerenje se mora ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u jednoj bočici, tj zanemarivu količinu natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s farmakokinetikom apsorpcije ovisnom o pH

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju drugih lijekova kod kojih je želučani pH važan čimbenik za bioraspoloživost nakon primjene kroz usta, npr. kod nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itraconazola, posakonazola i dugih lijekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze

Istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze kod kojih apsorpcija ovisi o želučanom pH (kao npr. kod atazanavira) se ne preporučuje jer može značajno umanjiti njihovu bioraspoloživost (vidjeti dio 4.4). Ukoliko se procijeni da je istodobna primjena inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa). Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno. Doza inhibitora HIV proteaze će se možda morati prilagoditi.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istodobna primjena pantoprazola i varfarina ili fenprokumona nije imala uticaja na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili na INR. Svedjedno, zabilježen je porast INR-a i protrombinskog vremena u bolesnika koji su primali inhibitore protonske pumpe usporedo s varfarinom ili fenprokumonom. Porast INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do neuobičajenog krvarenja, čak i do smrtnog ishoda. Kod bolesnika koji primaju istodobno pantoprazol i varfarin ili fenprokumon će možda trebati provesti praćenje povišenja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Istodobna primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može kod nekih bolesnika povećati razinu metotreksata. Stoga u uvjetima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

Ostala ispitivanja interakcija

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimatskog sustava. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi 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.

Ne može se isključiti interakcija pantoprazola s drugim lijekovima ili spojevima koji se metaboliziraju istim enzimskim sustavom.

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.

Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19 kao što je fluvoksamin mogu povećati sistemska izloženost na pantoprazol. Može se razmotriti smanjenje doze kod bolesnika liječenih dugotrajno s visokim dozama pantoprazola ili u onih s oštećenjem funkcije jetre.

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantaron (*Hypericum perforatum*) mogu sniziti koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi koji se metaboliziraju kroz te enzimske sustave.

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

Ograničeni podaci o primjeni u trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ukazuju na to da nema malformativne ili feto/neonatalne toksičnosti nakon primjene pantoprazola.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza bolje je izbjegavati primjenu pantoprazola u trudnoći.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Podaci o izlučivanju pantoprazola u majčinom mlijeku su nedostadni, no izlučivanje je zabilježeno. Rizik za novorođenčad/djecu se ne može isključiti. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi terapije lijekom pantoprazol mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije Pantoprazolom APharma za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o smanjenju plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pantoprazol ne utječe ili zanemarivo utječe 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

Sažetak sigurnosnog profila

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave.

Tablični sažetak nuspojava

U tablici u nastavku nuspojave pantoprazola su razvrstane po sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Nije moguće svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet odrediti učestalost, te su takve nuspojave navedene pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućem 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	Trombocitopenija; leukopenija; 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); hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokalemija ⁽¹⁾
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje istog)	Halucinacije; konfuzija, posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja; omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamućen vid		
Poremećaji probavnog sustava	Polipi fundusnih žlijezda u želucu (dobroćudni)	Dijareja, mučnina / povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ -GT)	Povišenje bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip / egzantem / erupcija; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN), multififormni eritem,

Učestalost Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
					fotoosjetljivost, subakutni kožni eritematozni lupus (vidjeti dio 4.4.), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgija; mialgija		Mišićni spazam ⁽²⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Tromboflebitis na mjestu injiciranja	Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

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

⁽²⁾ Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

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 kod ljudi nisu poznati.

Doze do 240 mg primijenjene su intravenski tijekom 2 minute i podnošljivost je bila dobra. Kako se pantoprazol opsežno 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 specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica inhibira izlučivanje kloridne 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 stvaranja kloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i utječe kako na bazalno, tako i na stimulirano lučenje kiseline. U većine bolesnika simptomi nestaju u roku od dva tjedna. Kao i kod primjene drugih inhibitora protonske pumpe te antagonista H_2 receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava razina gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da pantoprazol djeluje distalno od razine staničnih receptora, može utjecati na lučenje kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira na to daje li se lijek oralno ili intravenski.

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natežu se povećavaju pri primjeni pantoprazola. Kod kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo izrazito povećanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga, u malom broju slučajeva uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipična hiperplazija) ili karcinoida želuca koji su zabilježeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.) nije opaženo kod ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (duljeg od jedne godine) na endokrine parametre štitnjače, prema rezultatima ispitivanja 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

Opća farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pantoprazola se ne razlikuje nakon jednokratne i višekratne primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg farmakokinetika pantoprazola u plazmi je linearna nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Distribucija

Vežanje pantoprazola na proteine plazme iznosi otprilike 98 %. Volumen distribucije lijeka je otprilike 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se metabolizira gotovo isključivo u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija posredstvom CYP2C19 na koju se nadovezuje konjugacija sulfatima. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju posredstvom CYP3A4.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije lijeka je otprilike 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođenog izlučivanja. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe parijetalnih stanica poluvijek eliminacije ne korelira s mnogo duljim trajanjem djelovanja (inhibicija lučenja kiseline). Metaboliti pantoprazola se najvećim dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80 %), a ostatak se izlučuje fecesom.

Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol, koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvijek eliminacije glavnog metabolita (otprilike 1,5 h) nije značajno dulji od poluvijeka eliminacije pantoprazola.

Posebne skupine bolesnika

Spori metabolizatori

Otprilike 3 % ukupne europske populacije smatra se slabim metabolizatorima zbog nedostatka djelotvornog CYP2C19 enzima. U ovih pojedinaca metabolizam pantoprazola u najvećoj je mjeri kataliziran s CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost AUC bila je 6 puta veća u slabih metabolizatora u odnosu na pojedince s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi povećale su se za otprilike 60 %. Ovi nalazi nemaju utjecaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se smanjenje doze pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući bolesnike na dijalizi). Kao i u zdravih osoba, poluvijek eliminacije pantoprazola je kratak. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produljen poluvijek eliminacije (2 - 3 sata), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre

Iako se u bolesnika s cirozom jetre (klasa A i B prema Childu) poluvijek eliminacije povećava na 7 do 9 sati, a vrijednost AUC za faktor 5 - 7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,5 u odnosu na zdrave osobe.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Nakon jednokratne intravenske primjene pantoprazola u dozi od 0,8 ili 1,6 mg/kg u djece starosne dobi od 2 do 16 godina nije se uočila značajna povezanost klirensa pantoprazola i dobi ili tjelesne mase djeteta. Vrijednosti AUC-a i volumena distribucije bile 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 ukazuju na poseban rizik za ljude.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. U predželucu štakora su također otkriveni papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam nastanka karcinoida želuca pri primjeni supstituiranih benzimidazola pomno je proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumske razine gastrina koje se javlja u štakora pri kroničnoj primjeni visokih doza. Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre u štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica intenzivnog metaboliziranja pantoprazola u jetri.

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

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivne toksičnosti u štakora u svrhu procjene razvoja kostiju, znakovi toksičnosti kod potomstva (smrtnost, smanjena srednja vrijednost tjelesne težine, smanjena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjeni rast kostiju) uočeni su pri izloženosti (C_{max}) približno 2x većoj od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka (bez primjene lijeka), koštani parametri

bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna težina je pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost zabilježena je samo kod mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21 dan), što je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasan. Prethodna peri-postnatalno ispitivanje na štakorima s nešto nižim dozama nije otkrila štetne učinke pri 3 mg/kg u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak niti je zabilježeno smanjenje plodnosti. U ispitivanju prodiranja pantoprazola kroz placentu provedenom na štakorima otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga neposredno prije rođenja kod fetusa raste koncentracija pantoprazola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
dinatrijev edetat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 2 godine.

Rekonstituirana otopina:

Fizikalna i kemijska stabilnost rekonstituirane otopine za injekcije dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 25°C.

Razrijeđena otopina:

Fizikalna i kemijska stabilnost rekonstituirane i razrijeđene otopine za intravensku primjenu dokazana je tijekom 12 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi 2 – 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje nisu odvijali u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije, razrjeđivanja i prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cjevasta prozirna staklena bočica tipa I od 10 ml sa završetkom grla od 20 mm, začepljena sivim čepom od bromobutilne gume od 20 mm i zapečaćena aluminijskom kapicom s polipropilenskim diskom.

Veličine pakiranja od 1, 5, 10 i 20 bočica s praškom za otopinu za injekciju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina spremna za uporabu priprema se ubrizgavanjem 10 ml injekcijske otopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida u bočicu s praškom. Ova se otopina može primijeniti izravno. Rekonstituirana otopina za injekciju je fizikalno i kemijski stabilna tijekom razdoblja od 24 sata na 25 °C.

Razrijeđena otopina:

Bočica koja sadrži prašak se rekonstituira s 10 ml injekcijske otopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevog klorida, koja se dalje razrijedi sa 100 ml 0,9 % otopine natrijevog klorida za injekciju ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za injekciju (tj. razina koncentracije od oko 0,4 mg/ml).

Tako dobivena rekonstituirana i razrijeđena otopina lijeka fizikalno je kompatibilna i kemijski stabilna tijekom razdoblja od 12 sati s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida za injekciju i 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze za injekciju na 25 °C. Za razrjeđivanje treba koristiti plastične posude.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah.

Pantoprazol APharma se ne smije pripremati niti miješati ni sa kakvim drugim otopinama osim gore navedenih. Lijek treba primijeniti tijekom 2 - 15 minuta.

Sadržaj jedne bočice namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Sav lijek koji je ostao u spremniku ili čiji se vizualni izgled promijenio (npr. ako se primijeti zamućenje ili talog) potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Izgled lijeka nakon rekonstitucije je bistra bezbojna do žućkasta otopina.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija

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

HR-H-772336364

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. ožujka 2025.
Datum obnove odobrenja: -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -