

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pantoprazol AptaPharma 40 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 0,317 mg natrijevog hidroksida.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek 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 AptaPharma preporučuje se samo ako peroralna primjena nije moguća. Podaci su dostupni za intravensku uporabu do 7 dana. Stoga, čim peroralna terapija postane moguća, mora se prekinuti liječenje s lijekom Pantoprazol AptaPharma i zamijeniti ga terapijom s peroralnim pantoprazolom.

Doziranje

Ulkusna bolest želuca i dvanaesnika, refluksni ezofagitis

Preporučena intravenska doza je jedna bočica lijeka Pantoprazol AptaPharma 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 lijeka Pantoprazol AptaPharma. Zatim se doza može prema potrebi povećati ili smanjiti rukovodeći se mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Doze veće

od 80 mg dnevno, mora se podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali takvu dozu ne treba primjenjivati dulje nego je potrebno za postizanje adekvatne kontrole kiseline.

Ako je potrebna brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg lijeka Pantoprazol AptaPharma je kod većine bolesnika dovoljna za smanjenje lučenja kiseline na ciljnu vrijednost (<10 mEq/h) unutar jednog sata.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

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

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo s djecom je ograničeno. Pantoprazol AptaPharma se ne preporučuje bolesnicima mlađim od 18 godina dok ne postanu dostupni dodatni podaci.

Način primjene

Otopina za injekciju se pripravlja s 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml). Za upute za pripremu vidjeti dio 6.6. Pripremljena otopina se može primijeniti direktno, ili se može primijeniti nakon miješanja sa 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5%-tne glukoze (50 mg/ml).

Pripremljena otopina se mora upotrijebiti unutar 12 sati (vidjeti dio 6.3) .

Lijek se mora primijeniti intravenski tijekom 2 do 15 minuta.

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

Želučana malignost

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

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Istodobna primjena s inhibitorima 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 4.5).

Kombinirana terapija

U slučaju kombinirane terapije, potrebno je proučiti odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

Kod bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtijevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol kao i drugi blokatori kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili povišenim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

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

Natrij

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

Hipomagnezemija

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

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

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.

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

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Pantoprazol AptaPharma. 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 ispitivanjima za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla interferencija mora se prekinuti liječenje lijekom Pantoprazol AptaPharma 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 protonске pumpe.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi kod kojih je farmakokinetika apsorpcije povezana s 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, itrakonazola, 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 protonске 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. Svejedno, zabilježen je porast INR i protrombinskog vremena u bolesnika koji su primali inhibitore protonске pumpe usporedo s varfarinom ili fenprokumonom. Porast INR 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 protonске 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.

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. Možda će trebati smaniti dozu kod bolesnika koji su dugotrajno primali pantoprazol u visokim dozama ili onih s oštećenjem jetre.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci kod trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ukazuju na to da nema malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti nakon primjene pantoprazola kao 40 mg praška za otopinu za injekciju.

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

Kao mjera opreza bolje je izbjegavati primjenu lijeka Pantoprazol AptaPharma 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 AptaPharma mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije pantoprazolom za majku.

Fertility

Nema dokaza o poremećaju plodnosti u ispitivanjima s pantoprazolom kod životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave. Najčešće prijavljena nuspojava je tromboflebitis na mjestu injiciranja. Dijareja i glavobolja se javljaju u otprilike 1% bolesnika.

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).

Svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće 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	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
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
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 bazalnih žlijezda u želucu (benigni)	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		Izbijanje	Urtikarija;		StevensJohnsonov

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav i potkožnog tkiva		osipa / egzantem; pruritus	angioedem		sindrom, Lyellov sindrom; Erythema multiforme; fotoosjetljivost; subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgija; mialgija		Mišićni spazam ⁽²⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Intersticijski nefritis (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 povezana s hipomagnezemijom

⁽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 dvije 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: Antacidi, Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB, Inhibitori protonске 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 produkcije kloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i obuhvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika nestanak simptoma se postiže unutar 2 tjedna liječenja. Kao i liječenje s drugim inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H_2 receptora, liječenje s pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalne razini staničnih receptora, može inhibirati lučenje kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira daje li se lijek oralno ili intravenski.

Farmakodinamički učinci

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

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

Tijekom liječenja s lijekovima koji smanjuju izlučivanje, razina gastrina se u serumu povećava kao odgovor na smanjenu sekreciju. Također se povisuje vrijednost CgA zbog smanjenog aciditeta želuca. Povišena razina CgA može interferirati kod ispitivanja na neuroendokrine tumore. Dostupni objavljeni dokazi ukazuju na to da se primjena inhibitora protonske pumpe treba obustaviti 5 dana do 2 tjedna prije mjerenja CgA. Ovo bi trebalo vratiti lažno povišen nivo CgA nakon upotrebe inhibitora protonske pumpe na referentni raspon.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetika

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

Distribucija

Vežanje pantoprazola za proteine seruma iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 l/kg.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vežanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje

fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulji od onog pantoprazola.

Posebne populacije bolesnika

Spori metabolizatori

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

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

Iako se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema Childu) vrijednosti poluvremena eliminacije povećavaju na 7 do 9 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,5 u odnosu na zdrave ispitanike.

Starije osobe

Manje povećanje AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Nakon intravenske primjene jedne doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola u djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

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 nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastičkih karcinoida je pomno 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 dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre kod štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.

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

U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, pri dozama većima od 5mg/kg, opaženi su znakovi blage fetotoksičnosti. Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak.

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

Podaci vezani uz mogući utjecaj na okoliš su za sada ograničeni (vidjeti 6.6- zbrinjavanje pantoprazola).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

Rekonstituirana otopina od 40 mg/10 ml je stabilna 24 sata od probijanja čepa. Kemijska i fizikalna stabilnost nakon razrjeđivanja s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) ili glukozom 50 mg/ml (5%) dokazana je kroz 12 sati na temperaturi ispod 25°C. Razrijeđene otopine s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) i s glukozom 50 mg/ml (5%) pri koncentraciji doze od 80 i 160 mg treba primijeniti u infuziji unutar 15 minuta.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti .

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

40 mg praška za otopinu za injekciju/infuziju u staklenoj bočici (tip I) od 10 ml s aluminijskim zatvaračem i sivim gumenim čepom

Veličine pakiranja od 1 bočice i 5 (5x1) bočica s praškom za otopinu za injekciju/infuziju. Bolnička pakiranja: 1 bočica, 5 (5x1) bočica, 10 (10x1) bočica i 20 (20x1) bočica s praškom za otopinu za injekciju/infuziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injiciranje se priprema uštrcavanjem 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) u bočicu s praškom. Nakon rekonstitucije otopina je prozirne, smečkaste boje. Nemojte koristiti ukoliko primijetite čestice u rekonstituiranoj otopini. Ta se otopina može direktno primijeniti, ili se može primijeniti nakon miješanja sa 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5%-tne glukoze (50 mg/ml).

Rekonstituirana otopina od 40 mg/10 ml je stabilna 24 sata od probijanja čepa. Kemijska i fizikalna stabilnost nakon razrjeđivanja s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) ili glukozom 50 mg/ml (5%) dokazana je kroz 12 sati na temperaturi ispod 25°C.

Razrjeđene otopine s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) i s glukozom 50 mg/ml (5%) pri koncentraciji doze od 80 i 160 mg treba primijeniti u infuziji unutar 15 minuta.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah (vidjeti dio 6.3).

Pantoprazol AptaPharma se ne smije pripremati niti miješati ni sa kakvim drugim otopinama osim gore navedenih.

Lijek se mora primijeniti intravenski tijekom 2 do 15 minuta.

Sadržaj jedne bočice namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Svu količinu lijeka koja ostane u bočici treba odbaciti u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul.6

1000 Ljubljana

Slovenija

Telefon: +386 51 300 343

Fax: +386 59 336 941

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

HR-H-222730729

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. listopada 2017.

Datum obnove odobrenja: 22. studenog 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. studenog 2023.