

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pantoprazol Sandoz 40 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pantoprazol Sandoz 40 mg prašak za otopinu za injekciju indiciran je u odraslih za liječenje:

- refleksni ezofagitis
- ulkus želuca i dvanaesnika
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba primjenjivati stručno medicinsko osoblje i pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena lijeka Pantoprazol Sandoz preporučuje se samo ako oralna primjena nije moguća. Dostupni su podaci o intravenskoj primjeni u trajanju do 7 dana. Zbog toga, čim je moguće primijeniti oralno liječenje, intravensku primjenu lijeka Pantoprazol Sandoz treba prekinuti i liječenje zamijeniti tabletama Acipan 40 mg.

Doziranje

Ulkus želuca i dvanaesnika, refleksni ezofagitis

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

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Kod dugotrajnog liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja liječenje treba započeti s lijekom Pantoprazol Sandoz u dnevnoj dozi od 80 mg. Nakon toga, doza se prema potrebi može povećati ili smanjiti u skladu s mjerenjima sekrecije želučane kiseline. Doze iznad 80 mg dnevno treba podijeliti i dati ih dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali se ne smije primjenjivati duže nego što je potrebno za postizanje adekvatne kontrole kiseline.

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre dnevna doza pantoprazola ne smije biti veća od 20 mg (pola bočice od 40 mg pantoprazola) (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene pantoprazol praška za otopinu za injekciju u djece mlađe od 18 godina. Stoga se primjena Pantoprazol Sandoz 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 nije moguće dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Otopina spremna za primjenu se priprema sa 10 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml). Upute za pripremu vidjeti u dijelu 6.6. Pripremljena otopina se može primijeniti direktno ili se može dati nakon daljnjeg razrjeđivanja sa 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5 %-tne otopine glukoze (55 mg/ml).

Pripremljena otopina mora se upotrijebiti unutar 12 sati.

Lijek se primjenjuje intravenski tijekom 2 do 15 minuta.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Želučani malignitet

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome želučanog maligniteta i može odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisutnosti bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine, opetovano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa, potrebno je isključiti moguću malignost. Ako simptomi potraju unatoč primjerenom liječenju, bolesnika treba uputiti na daljnje pretrage.

Oštećenje funkcije jetre

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

Istodobna primjena s inhibitorima HIV proteaze

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

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Liječenje pantoprazolom može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *C.difficile*.

Hipomagnezijemija

Rijetko su prijavljeni slučajevi teške hipomagnezijemije u bolesnika koji su bili liječeni inhibitorima protonske pumpe, kao što je pantoprazol, kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana.

Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

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

Rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice

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

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

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

Subakutni kožni lupus eritematodes (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 Sandoz. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom Pantoprazol Sandoz potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

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 utjecati na apsorpciju lijekova čija je oralna bioraspoloživost ovisna o želučanom pH, npr. nekih azolskih antimikotika kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i drugih lijekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.4.).

Ako se kombinacija inhibitora HIV proteaze s inhibitorom protonske pumpe ne može izbjeći, preporučuje se pomno kliničko praćenje (npr. virusno opterećenje). Doza pantoprazola od 20 mg dnevno ne smije se prekoračiti. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istodobna primjena pantoprazola s varfarinom ili fenprokumonom nije utjecala na farmakokinetiku varfarina i fenprokumona ili na INR. Međutim, zabilježeni su slučajevi povećanja INR-a i protrombinskog vremena u bolesnika koji su uzimali inhibitore protonske pumpe i varfarin ili fenprokumon istodobno. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, pa čak i smrti. U bolesnika koji se liječe pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom preporučuje se praćenje zbog povećanja 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 raka i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

Druga ispitivanja interakcija

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimskog 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 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je 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 poput fluvoksamina mogu povećati sistemsku ekspoziciju pantoprazola. Smanjenje doze može se uzeti u obzir u bolesnika liječenih dugotrajno s visokim dozama pantoprazola ili onih s oštećenjem funkcije jetre.

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i gospina trava (*Hypericum perforatum*), mogu smanjiti koncentracije inhibitora protonske pumpe u plazmi koje se metaboliziraju kroz ove 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 potvrđne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci o primjeni pantoprazola u trudnoći (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ne ukazuju na malformacije ili na fetusnu/neonatalnu toksičnost.

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

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu pantoprazola tijekom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku. Nedostatni su podaci o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko kod ljudi, iako je zabilježeno njegovo izlučivanje. Rizik za novorođenčad/dojenčad se ne može isključiti. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi terapije lijekom Pantoprazol Sandoz mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Pantoprazol Sandoz za majku.

Plodnost

Nema dokaza o smanjenoj plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pantoprazol Sandoz 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

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

U tablici u nastavku nuspojave pantoprazola su razvrstane po sljedećim kategorijama učestalosti: Vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznate (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Svim nuspojavama prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takve nuspojave navedene pod „nepoznata“ učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	često	manje često	rijetko	vrlo rijetko	nepoznata učestalost
Organski sustav					
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			agranulocitoza	trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hiperlipidemije i povišenja lipida (triglicerida, kolesterola), promjene u tjelesnoj težini		hiponatrijemija; hipomagnezija (vidjeti dio 4.4), hipokalcemija ⁽¹⁾ , hipokalemija
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>		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)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja, omaglica	poremećaji okusa		parestezija
<i>Poremećaji oka</i>			smetnje vida / zamućen vid		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	dijareja, mučnina/ povraćanje, abdominalna distenzija i nadutost, konstipacija, suhoća usta, bol i nelagoda u abdomenu			mikroskopski kolitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ -GT)	povišenje bilirubina		hepatocelularno oštećenje, žutica, hepatocelularno zatajenje
<i>Poremećaji kože i potkožnog</i>		izbijanje osipa/ egzantem;	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov

<i>tkiva</i>		pruritus			sindrom, Lyellov sindrom (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), erythema multiforme, fotoosjetljivost, subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		fraktura kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4)	artralgija, mijalgija		mišićni spazam ⁽²⁾
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>					tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			ginekomastija		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	tromboflebitis na mjestu injiciranja	astenija, umor i malaksalost	povišena tjelesna temperatura, periferni edem		

¹ Hipokalcemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (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

Nisu poznati simptomi predoziranja kod ljudi.

Doze do 240 mg primijenjene su intravenski tijekom 2 minute i podnošljivost je bila dobra. Budući da se pantoprazol opsežno veže na proteine, ne dijalizira se lako.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatskog i potpornog liječenja, 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 inhibira izlučivanje kloridne kiseline specifičnom blokadom na protonske pumpe parijetalnih stanica želuca.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiseloj sredini u parijetalnim stanicama, gdje inhibira enzim H^+ , K^+ -ATP-azu, tj. završnu fazu stvaranja kloridne kiseline u želucu.

Inhibicija je ovisna o dozi i utječe na bazalnu kao i na stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika, nestanak simptoma postiže se unutar 2 tjedna. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora H_2 receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu i proporcionalno smanjenju kiselosti povećava gastrin. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalno od razine staničnog receptora, može inhibirati lučenje klorovodične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira da li se lijek daje oralno ili intravenski.

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natašte povećavaju se kod primjene pantoprazola. Pri kratkotrajnoj primjeni, u većini slučajeva, one ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja, razine gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Ipak, izrazito povećanje javlja se samo u izoliranim slučajevima. Kao posljedica toga, u manjem broju slučajeva kod dugotrajnog liječenja uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica (ECL) u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričkih karcinoida, kakvi su otkriveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.), nije opaženo u ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (duljeg od godine dana) 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 farmakokinetika

Farmakokinetika pantoprazola se ne razlikuje nakon jednokratne ili ponovljene primjene.

U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Distribucija

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

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Drugi 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 vezanja 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 života glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno duže od poluvremena 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 primjene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija u plazmi bila je približno 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 u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i bolesnike na dijalizi) ne preporučuje se smanjivati dozu. Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme života pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme života (2 – 3 h), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje jetre

Iako se u 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 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 od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne povezanosti 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 na štakorima otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Osim toga, u jednom ispitivanju, otkriveni su skvamocelularni papilomi u predželucu štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli uzrokuju nastajanje karcinoida želuca temeljito je istraživani i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje razina gastrina u

serumu koje se javlja u štakora pri kroničnoj primjeni visokih doza. Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja na glodavcima primijećen je povećan broj tumora jetre u štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica opsežnog metaboliziranja pantoprazola u jetri.

Blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači primijećen je u skupini štakora koji su primali najvišu dozu (200 mg/kg). Pojava tih neoplazmi posljedica je promjena razgradnje tiroksina u jetri štakora, induciranih pantoprazolom. Budući da je terapijska doza za ljude niska, ne očekuju se štetni učinci na štitnjaču.

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivne toksičnosti na štakorima, dizajniranom u svrhu ocjene razvoja kostiju, primijećeni su znakovi toksičnosti kod potomstva (smrtnost, niža srednja vrijednost tjelesne težine, niža srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjen rast kostiju) pri izloženosti pantoprazolu (C_{max}) približno 2x većoj od kliničke izloženosti kod ljudi. Do završetka faze oporavka koštani parametri bili su slični u svim grupama, a i tjelesna težina pokazivala je trend ka reverzibilnosti nakon razdoblja oporavka bez primjene lijeka. Povećana smrtnost zabilježena je samo kod mladunčadi štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21 dana), što je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece do 2 godine starosti. Važnost ovog opažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasna. Prethodno peri-postnatalno ispitivanje na štakorima u nešto nižim dozama od 3 mg/kg nije pokazalo štetne učinke u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg korištenom u ovom ispitivanju.

Ispitivanja nisu dokazala smanjenje plodnosti ili teratogene učinke.

Prolaz pantoprazola kroz posteljicu ispitivan je na ženkama štakora i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Kao rezultat, koncentracija pantoprazola u fetusu povećana je neposredno prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije pripremati ili miješati s otapalima, osim onih koje su navedene u dijelu 4.2. i 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 24 mjeseca.

Nakon pripremanja otopine ili pripremanja i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost od 12 sati pri temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočice čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja pripremljenog ili razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

40 mg praška za otopinu za injekciju u bezbojnoj staklenoj bočici (tip I) zatvorenoj s crvenim gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Veličine pakiranja: 1, 5, 10, 20 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina spremna za primjenu se priprema injiciranjem 10 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) u bočicu koja sadrži prašak. Pripremljena otopina treba biti bezbojne do blago žute boje. Pripremljena otopina se može primijeniti direktno ili se može dati nakon daljnjeg razrjeđivanja sa 100 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 5 %-tne otopine glukoze (55 mg/ml). Za razrjeđivanje je potrebno koristiti staklene ili plastične spremnike.

Nakon pripremanja, otopinu treba upotrijebiti unutar 12 sati. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti.

Nakon pripremanja otopine ili pripremanja i razrjeđenja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost od 12 sati pri temperaturi do 25 °C. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika.

Pantoprazol Sandoz 40 mg prašak za otopinu za injekciju ne smije se pripremati ili miješati s otapalima, osim onih koja su navedena.

Lijek treba primijeniti intravenski tijekom 2 do 15 minuta.

Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Sav neiskorišteni lijek ili lijek promijenjenog izgleda (npr. ako se primijeti zamućenje ili precipitacija) potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-747340414

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. srpanj 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. prosinac 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. prosinca 2023.