

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pantoprazol Kalceks 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 ili gotovo bijeli, jednolični porozni kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pantoprazol je indiciran za korištenje kod odraslih za:

- refluksni ezofagitis.
- želučani i duodenalni ulkus.
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba primijeniti zdravstveni radnik i pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena pantoprazola preporučuje se jedino u slučaju ako oralna primjena nije prikladna. Dostupni su podaci o intravenskoj primjeni do 7 dana. Zbog toga, čim oralna terapija postane moguća, intravensko liječenje pantoprazolom treba prekinuti i u zamjenu primijeniti 40 mg pantoprazola peroralno.

Doziranje

Želučani i duodenalni ulkus, refluksni ezofagitis

Preporučena doza je 40 mg pantoprazola dnevno.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Kod dugotrajnog liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja preporučena početna doza je 80 mg pantoprazola dnevno. Zatim se doza može prilagoditi rukovodeći se mjerenjima sekrecije želučane kiseline. Kod doza iznad 80 mg, doza se mora podijeliti i primijeniti dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali ne smije se primjenjivati dulje nego što je potrebno za postizanje primjerene kontrole kiseline.

Ako je potrebna brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg pantoprazola je u većine bolesnika dovoljna za smanjenje izlučivanja kiseline na ciljne vrijednosti (< 10 mEq/h), unutar jednog sata.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre ne smije se prijeći dnevna doza od 20 mg pantoprazola (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega prilagodba doziranja nije potrebna (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

U starije osobe prilagodba doziranja nije potrebna (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost intravenskog pantoprazola u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Zbog toga, ovaj lijek se ne preporučuje u bolesnika mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2. Ipak, nije moguće dati preporuke za doziranje temeljene na ovim podacima.

Način primjene

Intravenska primjena.

Ovaj lijek potrebno je rekonstituirati ili rekonstituirati i razrijediti, prije primjene. Treba se primijeniti intravenski tijekom 2-15 minuta.

Za upute o rekonstituciji ili rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

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

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome želučanog maligniteta i može odgoditi postavljanje dijagnoze. U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak na tjelesnoj masi, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada se sumnja na ulkus želuca ili je on prisutan, obavezno treba isključiti malignitet. Ako simptomi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, neophodno je razmotriti dodatne pretrage.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre neophodno je nadziranje jetrenih enzima za vrijeme liječenja. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

Istodobna primjena s inhibitorima HIV proteaze

Nije preporučena istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze (kao što je atazanavir), čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspodivnosti (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*, *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Hipomagnezijemija

Rijetko prijavljena je teška hipomagnezijemija u bolesnika koji se inhibitorima protonske pumpe (engl. *proton pump inhibitor*, PPI), kao što je pantoprazol bili liječeni najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva 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) poboljšala se nakon nadoknade magnezija i prekida terapije PPI.

Za bolesnike u kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji ili koji uzimaju PPI s digoksinom ili lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja PPI u terapiju i periodički tijekom liječenja.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (preko 1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih osoba ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika.

Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećavati 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 (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 artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Pantoprazol Kalceks. 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 Kalceks potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s pH-ovisnom farmakokinetikom apsorpcije

Zbog jake i dugotrajne inhibicije sekrecije želučane kiseline, pantoprazol može reducirati apsorpciju lijekova za koje je kisela pH vrijednost u želucu važan faktor za oralnu bioraspoloživost (npr. nekih azolskih antimikotika kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, i drugi lijekovi kao što je npr. erlotinib).

Inhibitori HIV proteaze

Istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze (kao što je atazanavir), čija apsorpcija ovisi o kiselom intragastričnom pH, ne preporučuje se zbog značajnog smanjenja bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.4.). Ako se kombinacija inhibitora HIV proteaze s inhibitorom protonske pumpe ne može izbjeći, preporučuje se blisko kliničko praćenje (npr. opterećenje virusom). Doza pantoprazola od 20 mg dnevno ne smije se premašiti. Može biti potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istodobna primjena pantoprazola s varfarinom ili fenprokumonom nije utjecala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili internacionalni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Međutim, postoje izvješća o povećanom INR-u i protrombinskom vremenu u bolesnika koji su primali PPI i varfarin ili fenprokumon istodobno. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, pa čak i smrti. Bolesnici liječeni pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom mogu se pratiti zbog povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Prijavljeno je da istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe u nekih bolesnika povećava razinu metotreksata. Zbog toga se može razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola, kada se uzimaju visoke doze metotreksata, kao kod liječenja karcinoma i psorijaze.

Druga ispitivanja interakcija

Pantoprazol se ekstenzivno metabolizira u jetri putem enzimskog sustava citokroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija prosredstvom CYP2C19, ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju preko CYP3A4.

Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju tim putovima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinil estradiol, nisu pokazala klinički značajne interakcije.

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

Rezultati niza 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) ili ne interferira s apsorpcijom digoksina povezanom s p-glikoproteinom.

Nije bilo interakcija s istodobno primjenjivanim antacidima.

U ispitivanjima interakcija, nisu se potvrdile klinički značajne interakcije, kad se pantoprazol istodobno primjenjivao s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom).

Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19, poput fluvoksamina, mogu povećati sistemsku izloženost na pantoprazol. Smanjenje doze može se razmotriti 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 PPI u plazmi koje se metaboliziraju kroz ove enzimske sustave.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničena količina podataka o trudnicama (između 300 i 1 000 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformativne fetalno/neonatalne toksičnosti pantoprazola. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru predostrožnosti, boje je izbjegavati primjenu pantoprazola tijekom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje pantoprazola u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko, iako je izlučivanje zabilježeno. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Zbog toga se mora donijeti odluka o tome treba li prestati s dojenjem ili prestati/prekinuti s terapijom pantoprazolom, uzevši u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije pantoprazolom za majku.

Plodnost

Nema dokaza o poremećaju plodnosti, nakon primjene pantoprazola, u ispitivanjima na životinjama (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. Međutim, mogu se javiti nuspojave na lijekove kao što su omaglica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko su pogođeni, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Očekuje se da bi približno 5 % bolesnika moglo imati nuspojave na lijekove.

Tablica u nastavku navodi nuspojave prijavljene uz pantoprazola, razvrstane prema kategorijama učestalosti MedDRA prema sljedećem: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za sve nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće primijeniti niti jednu kategoriju učestalosti nuspojava, te su zbog toga navedene s frekvencijom "nepoznato".

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

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Skupine organskih sustava					
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povišenje razine lipida (trigliceridi, kolesterol); promjene tjelesne mase		Hiponatremija; hipomagnezija (vidjeti dio 4.4.); hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokalemija ⁽¹⁾
Psijhijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i sva pogoršanja)	Dezorijentiranost (i sva pogoršanja)	Halucinacija; 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/zamagljen vid		
Poremećaji probavnog sustava	Polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	Dijareja; mučnina / povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			Mikroskopski kolitis

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Skupine organskih sustava					
Poremećaji jetre i žuči		Porast vrijednosti jetrenih enzima (transaminaza, γ -GT)	Porast bilirubina		Hepatoćelularno oštećenje; žutica; hepatoćelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip / egzantem / erupcija; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; multififormni eritem; fotoosjetljivost; subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.); reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Frakture kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	Artralgiya; mialgiya		Mišićni spazam ⁽²⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Tubulointersticijski nefritis (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Tromboflebitis na mjestu primjene	Astenija, umor, opće loše stanje	Povišena tjelesna temperatura; periferni edem		

- (1) Hipokalcemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4.).
- (2) Spazam mišićne mase kao posljedica poremećaja ravnoteže 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

Nema poznatih simptoma predoziranja u ljudi.

Sustavna izloženost dozama do 240 mg primijenjenih intravenski tijekom 2 minute bila je dobro podnesena. Kako se pantoprazol ekstenzivno veže na proteine, nije ga lako ukloniti dijalizom.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatskog i suportivnog liječenja, nije moguće dati specifične terapijske preporuke.

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 sekreciju kloridne kiseline u želucu putem specifične blokade protonske pumpe parijetalnih stanica.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiseloj sredini u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H⁺, K⁺-ATP-azu, tj. završni stadij u proizvodnji kloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i zahvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika simptomi nestaju unutar 2 tjedna. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora receptora H₂, liječenje pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu, i na taj način povećava gastrin razmjerno smanjenju kiselosti. Porast gastrina je reverzibilan. Budući da se pantoprazol veže na enzim distalno od razine staničnog receptora, on može inhibirati sekreciju kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancijama (acetilkolin, histamin, gastrin). Učinak pantoprazola je isti kada se lijek daje oralno ili intravenski.

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina natašte povećavaju se pantoprazolom. Kod kratkotrajne primjene, u većini slučajeva one ne prelaze gornju granicu normalnih vrijednosti. Za vrijeme dugotrajnog liječenja, razine gastrina se u većini slučajeva podvostručavaju. Međutim, do prekomjernog porasta dolazi samo u izoliranim slučajevima. Kao rezultat, opaža se blagi do umjereni porast broja specifičnih endokrinih stanica (engl. *enterochromaffin-like*, ECL) u želucu u manjem broju slučajeva tijekom dugotrajnog liječenja (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosad prevodenim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želučani karcinoidi ustanovljeni u ispitivanjima u životinja (vidjeti dio 5.3.) nisu opaženi u ljudi.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Također, CgA 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 PPI vrate unutar referentnih vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetika

Farmakokinetika pantoprazola nakon pojedinačne ili ponovljene primjene ne varira. U rasponu doza od 10 do 80 mg, nakon peroralne i intravenske primjene kinetika pantoprazola u plazmi je linearna.

Distribucija

Vežanje pantoprazola na serumske proteine iznosi približno 98 %. Volumen distribucije iznosi približno 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 koju slijedi konjugacija sa sulfatom, drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme iznosi približno 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Poznato je nekoliko slučajeva s ispitanicima s produženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe parijetalne stanice, eliminacijsko poluvrijeme ne korelira sa znatno dužim trajanjem djelovanja (inhibicija sekrecije kiseline).

Renalna eliminacija predstavlja glavni put ekskrecije (oko 80 %) za metabolite pantoprazola, ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit i u serumu i urinu je dezmetilpantoprazol, koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije znatno duže od onoga za pantoprazol.

Posebne populacije

Spori metabolizatori

Približno 3 % europske populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim (spori metabolizatori). U tih se osoba metabolizam pantoprazola vjerojatno u potpunosti katalizira putem CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze 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 (ekstenzivni metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi bile su povećane za približno 60 %. Ti nalazi nemaju implikacija na doziranje pantoprazola.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ne preporučuje se smanjenje doze kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, (uključujući bolesnike na dijalizi). Kao i u zdravih dobrovoljaca, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Samo vrlo male količine pantoprazola mogu se dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo poluvrijeme (2-3 sata), ekskrecija je i dalje brza te zbog toga ne dolazi do akumulacije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Iako su se kod bolesnika s cirozom jetre (razredi A i B prema klasifikaciji Child-Pugh) vrijednosti poluvremena povećane između 7 i 9 sati, a vrijednosti AUC povećane za faktor 5-7, maksimalne serumske koncentracije su samo blago povećane za faktor 1,5, u odnosu na zdrave osobe.

Starije osobe

Neznatno povećanje AUC i C_{max} u starijih dobrovoljaca u usporedbi s mlađim sudionicima također nije klinički relevant.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pojedinačnih intravenskih doza od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola u djece u dobi 2-16 godina, nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i dobi ili mase. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima kod 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 dvogodišnjim ispitivanjima karcinogenosti na štakorima nađene su neuroendokrine neoplazme. Dodatno, otkriveni su papilomi skvamoznih stanica u predželucu štakora. Mehanizam koji dovodi do stvaranja gastričnih karcinoida supstituiranim benzimidazolima je pomno istražen i dopušta zaključak kako je to sekundarna reakcija na masivno povećanje vrijednosti gastrina u serumu do kojeg dolazi u štakora tijekom kroničnog liječenja visokom dozom. U dvogodišnjim ispitivanjima na glodavcima opažen je povećani broj tumora jetre u štakora i ženki miševa, što je interpretirano kao posljedica opsežnog metabolizma pantoprazola u jetri.

Blagi porast neoplastičnih promjena štitnjače primijećen je u skupni štakora koji su primali najvišu dozu (200 mg/kg). Pojava tih neoplazmi povezana je s pantoprazolom induciranim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Budući da je terapijska doza u ljudi niska, ne očekuju se štetni učinci na štitnjaču.

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivnosti u štakora, osmišljenom da se procjeni razvoj kostiju, znakovi toksičnosti u potomstva (smrtnost, smanjena srednja vrijednost tjelesne mase, smanjena srednja vrijednost prirasta tjelesne mase i smanjeni rast kostiju) uočeni su pri izloženosti (C_{max}) približno 2 puta većoj od kliničke izloženosti kod ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični po skupinama, a tjelesne mase pokazivale su trend ka reverzibilnosti nakon faze oporavka bez lijeka. Povećana smrtnost zabilježena je samo kod mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (do 21 dan starosti), što je procijenjeno da odgovara djeci do 2 godine starosti. Značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasan. Prethodno peri-postnatalno ispitivanje na štakorima s nešto nižim dozama nije otkrilo štetne učinke pri 3 mg/kg u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji.

Ispitivanjima nisu pokazala dokaze o smanjenoj plodnosti ili teratogenim učincima.

Prodiranje pantoprazola kroz placentu ispitivano je na štakorima te je otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Kao rezultat, koncentracija pantoprazola u fetusu povećana je kratko vrijeme prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev citrat
Manitol (E 421)
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

2 godine

Rok valjanosti nakon rekonstitucije ili rekonstitucije i razrjeđenja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije ili rekonstitucije i razrjeđenja otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C i na temperaturi od 25 °C.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) i razrjeđenja otopinom za injekciju glukoze 50 mg/ml (5 %) dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C i za 12 sati na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik i normalno ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak rekonstitucije/razrjeđenja nije proveo u kontroliranim i provjerenim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak je napunjen u prozirne, bezbojne staklene bočice tipa I, punjenja od 10 ml. Bočice su zatvorene s gumenim čepom od brombutila i zabrtvljene s aluminijskom/polipropilenskom „flip-off“ kapičicom. Bočice se nalaze u vanjskom pakiranju.

Veličine pakiranja: 1, 5, 10 ili 50 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Otopina spremna za korištenje priprema se uštrcavanjem 10 ml otopine za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) u bočicu koja sadrži prašak. Pripremljena otopina može se primijeniti izravno ili može biti primijenjena nakon miješanja s 100 ml otopine za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili otopine za injekciju glukoze 50 mg/ml (5%).

Pripremljenu otopinu potrebno je vizualno pregledati prije upotrebe. Izgled lijeka nakon rekonstitucije je bistra žućkasta otopina. Treba koristiti samo bistre otopine, bez čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

HR-H-381408276

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/