

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pantoprazol Devatis 40 mg prašak za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka bočica sadrži 1 mg dinatrijevog edetata i 0,24 mg natrijevog hidroksida.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. u biti je "bez natrija".

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Homogeni bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pantoprazol Devatis je u odraslih indiciran za liječenje sljedećih stanja:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek primjenjuje stručno medicinsko osoblje, pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena lijeka Pantoprazol Devatis preporučuje se jedino u slučaju ako oralna primjena nije primjerena. Dostupni su podaci o intravenskoj primjeni u trajanju do 7 dana. Zbog toga, čim je moguće primijeniti oralnu terapiju, intravensko liječenje Pantoprazol treba prekinuti i u zamjenu dati pantoprazol 40 mg peroralno.

Doziranje

Želučani i duodenalni ulkus, refluksni ezofagitis

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

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Kod dugotrajnog liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja bolesnicima se u početku daje dnevna doza od 80 mg pantoprazola. Nakon toga, doza se prema potrebi može titrirati prema višim ili nižim vrijednostima, u skladu s podacima dobivenim mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Kod doza iznad 80 mg dnevno, doza se mora podijeliti i primijeniti dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali se ne smije 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 (2 x Pantoprazol Devatis 40 mg i.v.) je

u većine bolesnika dovoljna za smanjenje izlučivanja kiseline na ciljne vrijednosti (<10 mEq/h), unutar jednog sata.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre

Dnevna doza od 20 mg pantoprazola (polu bočice od 40 mg pantoprazola) ne bi se smjela prekoračiti u bolesnika s teškim jetrenim oštećenje (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s oštećenjem bubrega

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

Starije osobe

Prilagodba doziranja nije neophodna u starijih bolesnika. (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost pantoprazola u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Zbog toga se primjena lijeka Pantoprazol Devatis 40 mg prašak za otopinu za injekciju ne preporučuje u bolesnika mlađih od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2., ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Otopina se priprema za primjenu pomoću 10 ml otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%). Za uputu o pripremi lijeka vidjeti dio 6.6. Pripremljena otopina se može primijeniti izravno ili se može dati nakon miješanja sa 100 ml otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili otopine za injekcije glukoze 55 mg/ml (5%).

Nakon pripreme otopina se mora upotrijebiti unutar 12 sati.

Ovaj lijek treba primijeniti intravenski, tijekom 2 – 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

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome želučanog maligniteta i može odgoditi dijagnozu. U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajni, nenamjerni gubitak na težini, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada se sumnja na ulkus želuca ili je on prisutan, obavezno treba isključiti malignitet.

Potrebno je razmotriti daljnje ispitivanje ako simptomi potraju unatoč odgovarajućem liječenju.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, posebice u onih na dugotrajnom liječenju, potrebno je tijekom terapije pratiti jetrene enzime. 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 čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5.).

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

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

Hipomagnezijemija

U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezijemija 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 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 hipokalcijemije i/ili hipokalijemije (vidjeti dio 4.8.). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcijemijom i/ili hipokalijemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe. Za bolesnike u 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.

Frakture

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 Devatis. 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 Pantoprazol 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.

Pantoprazol sadržava natrij

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 interakcije

Lijekovi s pH-ovisnom farmakokinetikom apsorpcije

Zbog jake i dugotrajne inhibicije sekrecije želučane kiseline pantoprazol može reducirati apsorpciju lijekova s bioraspoloživošću koja ovisi o želučanom pH, npr. pojedinih azolnih antifungika kao što su ketokonazol, itraconazol, posakonazol i drugi lijekovi kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze

Nije preporučena 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 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 INR-a. Međutim, postoje izvješća o povećanom INR-u i protrombinskom vremenu u bolesnika koji su primali 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 liječenih pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom treba razmotriti potrebu redovitog praćenja zbog mogućeg povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Prijavljeno je da se kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe u nekih bolesnika povećava razina metotreksata. Zbog toga u slučajevima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, kao na primjer kod karcinoma i psorijaze, treba voditi računa o mogućem privremenom prekidu terapije pantoprazolom.

Druga ispitivanja interakcija

Pantoprazol se ekstenzivno metabolizira u jetri putem enzimskog sustava citokroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija posredstvom CYP2C19, a drugi metabolički putovi uključuju oksidaciju preko CYP3A4.

Ispitivanja interakcije 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 primijenjenim antacidima.

Ispitivanja interakcije su također provedena kod istodobne primjene pantoprazola s pojedinim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Klinički značajne interakcije nisu opažene.

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.

4.5. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Određena količina podataka o trudnicama (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost pantoprazola. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru predostrožnosti, bolje je izbjegavati primjenu Pantoprazol tijekom trudnoće.

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama opaženo je izlučivanje pantoprazola u mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u humano mlijeko, ali je ono zabilježeno. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Zbog toga se mora donijeti odluka o tome treba li prestati s dojenjem ili prestati s terapijom lijekom Pantoprazol Devatis, uzevši u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijeka Pantoprazol Devatis za majku.

Plodnost

Nije bilo dokaza smanjenja plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

4.6. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pantoprazol ne utječe ili neznatno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mogu se javiti nuspojave kao što su omaglica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8.). Ako se manifestiraju u bolesnika, tada ne smiju upravljati vozilima i rukovati strojevima.

4.7. Nuspojave

Očekuje se da bi približno 5% bolesnika moglo imati nuspojave na lijek (ADR).

U tablici u nastavku navedene su nuspojave prijavljene uz pantoprazol, razvrstane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), 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 navedene u padajućem nizu, prema stupnju ozbiljnosti.

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

Učestalost	često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustavi					
Poremećaji krvi i limfnog sustava			agranulocitoza	trombo-citopenija; leukopenija, pancitopenija	

Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperlipidemije i porast lipida (triglicerida, kolesterola); promjene tjelesne težine		hiponatrijemija; hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4.); hipokalcijemija ⁽¹⁾ ; hipokalijemija ⁽¹⁾
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja	depresija (i sva pogoršanja)	dezorijentacija (i sva pogoršanja)	halucinacije; konfuzija (osobito u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su prisutni od ranije)
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja; omaglica	poremećaji okusa		parestezija
Poremećaji oka			poremećaji vida/ zamućen vid		
Poremećaji probavnog sustava	polipi fundusnih žlijezda želuca (dobroćudni)	proljevi, mučnina/ povraćanje; abdominalna distenzija i nadimanje; konstipacija; suha usta; abdominalna bol i nelagoda			mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		porast jetrenih enzima (transaminaze, γ -GT)	porast bilirubina		hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip/egzantem/erupcija; pruritus	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom (TEN); reakcija na lijek s

					eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); erythema multiforme; fotosenzitivnost; subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		prijelom kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	artralgija; mialgija		spazam muskulature ⁽²⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućom progresijom do zatajivanja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	tromboflebitis na mjestu injekcije	astenija, umor i iscrpljenost	porast tjelesne temperature; periferni edem		

1. Hipokalcijemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4.)

2. Spazam muskulature 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.8. Predoziranje

Simptomi

Nema poznatih simptoma predoziranja u ljudi.

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

Zbrinjavanje

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 se pretvara u svoj aktivni oblik u kiseloj sredini u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H^+ , K^+ -ATPazu, tj. završni stadij u proizvodnji klorovodične kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i zahvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika simptomi nestaju unutar dva tjedna. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i antagonista H_2 receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje aciditet u želucu i na taj način povećava gastrin razmjerno smanjenju aciditeta. 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 je isti kada se lijek daje oralno ili intravenski.

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.

Farmakodinamički učinci

Za vrijeme liječenja pantoprazolom, vrijednosti gastrina natašte se povećavaju. Kod kratkotrajne primjene, u većini slučajeva 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 (ECL) stanica u želucu u manjem broju slučajeva tijekom dugotrajnog liječenja (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosad provedenim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želučani karcinoidi ustanovljeni u ispitivanjima u životinja (vidjeti dio 5.3.) nisu bili opaženi u ljudi.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetika

Farmakokinetika 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 posredstvom CYP3A4.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme iznosi približno 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Poznato je nekoliko slučajeva s ispitanicima s produljenom eliminacijom. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonsku pumpu 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 sat) nije znatno duže od poluvremena pantoprazola.

Posebne populacije

Spori metabolizatori

Približno 3% europske populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim, te su poznati kao 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 – vrijeme bila je približno 6 puta viša u sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim enzimom CYP2C19 (ekstenzivni metabolizatori). Srednje vršne koncentracije u plazmi bile su povećane za približno 60%. Ti nalazi nemaju implikacija na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ne preporučuje se smanjenje doze (uključujući bolesnike na dijalizi). Kao i u 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 zbog toga ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre

Unatoč tome što su u bolesnika s cirozom jetre (klase A i B prema Child-u) vrijednosti poluvremena povećane na između 7 i 9 h, a vrijednosti AUC povećane za faktor od 5 - 7, maksimalne serumske koncentracije su samo blago povećane za faktor 1,5, u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe

Blagi porast AUC i Cmax u starijih dobrovoljaca u usporedbi s mlađim dobrovoljcima također nije klinički relevantan.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pojedinačnih intravenskih doza od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola u djece u dobi od 2 do 16 godina, nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i dobi ili težine. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti

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, otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u gornjem dijelu želuca štakora opaženi su papilomi skvamoznih stanica. 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 tretmana 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 opažen je u skupini štakora koja je primala najvišu dozu (200 mg/kg). Pojava tih neoplazmi povezana je s pantoprazolom induciranim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza u ljudi niska, ne očekuju se štetni učinci na tiroidnu žlijezdu.

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivne toksičnosti u štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti u potomstva (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima (Cmax) približno 2x većima od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je težina tijekom razdoblja oporavka bez primjene lijeka pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena je samo u mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), za koje je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju u štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju.

U ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi oštećenja plodnosti ili teratogeni učinci.

U štakora je ispitivana penetracija pantoprazola kroz placentu i opaženo je kako se povećava s napredovanjem trudnoće. Kao rezultat, koncentracija pantoprazola u fetusu povećana je kratko vrijeme prije poroda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat
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

Neotvorena bočica; 2 godine

Nakon rekonstitucije, ili rekonstitucije i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost od 24 sati pri temperaturi 25°C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba odmah primijeniti.

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

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

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 sa sivim gumenim bromobutilnim čepom i aluminijskim flip-off poklopcem .

Kutija s jednom ili deset bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza pri zbrinjavanju

Otopina spremna za upotrebu priprema se ubrizgavanjem 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju u bočicu koji sadrži prašak. Izgled lijeka nakon rekonstitucije je bistra žućkasta otopina. Ova otopina može biti primijenjena izravno ili se može primijeniti nakon dodatnog razrjeđivanja s 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili glukoza 55 mg/ml (5%) otopina za injekciju. Za razrjeđivanje se trebaju koristiti stakleni ili plastični spremnici.

Nakon rekonstitucije, ili rekonstitucije i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sati na 25°C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Pantoprazol se ne smije pripremati niti miješati s otapalima koja nisu navedena.

Lijek treba primijeniti intravenozno tijekom 2-15 minuta.

Sadržaj bočice je samo za jednokratnu upotrebu. Ostatak lijeka koji je ostao u spremniku ili ukoliko se izgled lijeka vizualno promijenio (npr. ako se primijeti замуćenje ili talog) treba zbrinuti u skladu s lokalnim zahtjevima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Devatis GmbH
Spitalstrasse 22
79539 Loerrach
Njemačka

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

HR-H-187312860

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. lipnja 2026./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/