

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PROGAS 40 mg

liofilizat za rastvor za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 40 mg pantoprazola

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom:

Svaka bočica sadrži natrijum hidroksid i vodu za injekcije.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Liofilizat za rastvor za injekciju.

Bjeličasti do bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Doziranje

Želučani i duodenalni ulkus, refluksni ezofagitis

Preporučena intravenska doza je jedna bočica Progasa(40 mg pantoprazola) dnevno.

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 Progasa. Nakon toga, doza se prema potrebi može titrirati prema višim ili nižim vrijednostima, u skladu sa 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 duže nego što je potrebno za postizanje primjerene kontrole kiseline.

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

Bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre

Kod bolesnika a teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se prekoračiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (pola bočice od 40 mg pantoprazola) (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doziranja nije neophodna (vidjeti dio 5.2).

Stariji

Prilagodba doziranja nije neophodna kod starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost Progas 40 mg praška za otopinu za injekcije kod djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Zbog toga se primjena Progas 40 mg praška za otopinu za injekciju ne preporučuje kod bolesnika mlađih od 18 godina.

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

Način primjene

Gotovi rastvor za upotrebu priprema se u 10 ml otopine za injekcije natrijevog hlorida 9 mg/ml (0,9%). Za upute 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 hlorida 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, tokom 2 - 15 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza prije upotrebe

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 težine, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada se sumnja na ulkus želuca ili je on prisutan, obavezno treba isključiti malignitet.

Ukoliko simptomi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, neophodno je razmotriti dodatne pretrage.

Oštećenje funkcije jetre

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

Istodobna primjena sa inhibitorima HIV proteaze

Nije preporučena primjena pantoprazola sa 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 Progasom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su Salmonella i Campylobacter ili C. difficile.

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici, odnosno u suštini je bez natrijuma.

Hipomagnezijemija

Teška hipomagnezijemija je prijavljena kod 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. Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija 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 hipomagnezijemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tokom liječenja.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zgloba i kralježnice, uglavnom kod starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati faktori 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 faktora 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)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ukoliko nastupe lezije, posebno na područjima kože izloženim suncem, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Progas. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tokom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Progasom je potrebno 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 sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Ukoliko 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 izvještaji 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. Bolesnici liječeni pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom mogu se pratiti zbog povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljeno je da se kod 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 sistema citokroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija CYP2C19, a drugi metabolički putovi uključuju oksidaciju preko CYP3A4.

Ispitivanja interakcije sa 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.

Interakcija pantoprazola s drugim lijekovima ili spojevima koji se metaboliziraju istim enzimskim sistemom se ne može isključiti,

Rezultati niza ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam aktivnih supstanci 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, amoksisilin). Klinički značajne interakcije nisu primijećene.

Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19 poput fluvoksamina mogu povećati sistemsku ekspoziciju pantoprazola. Smanjenje doze može se uzeti u obzir kod 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 sisteme.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Određena količina podataka o trudnicama (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost Progas.

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

Preporučuje se izbjegavanje primjene Progas tokom trudnoće kao mjeru predostrožnosti.

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama primijećeno 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. Stoga se mora donijeti odluka o tome treba li prestati s dojenjem ili prestati s terapijom Progasom, uzevši u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije Progasom za majku.

Plodnost

Nije bilo dokaza smanjenja 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 neznatno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Mogu se javiti nuspojave na lijekove, kao što su omaglica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8.). Ako se manifestiraju u bolesnika, tada ne smiju upravljati vozilima i rukovati strojevima.

4.8 Neželjena djelovanja

Približno 5% bolesnika očekuje se da bi moglo imati neželjena djelovanja na lijekove (ADR). Najčešća prijavljena nuspojava je tromboflebitis na mjestu injiciranja. Dijareja i glavobolja su se javili kod približno 1% bolesnika.

U tablici u nastavku navedena su neželjena djelovanja prijavljena uz pantoprazol, rangirana prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetka ($< 1/10\ 000$), nepoznata (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za sva neželjena djelovanja prijavljena u periodu nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće primijeniti niti jednu kategoriju učestalosti neželjenih djelovanja te su zbog toga navedena s frekvencijom „nepoznata“.

Unutar svake skupine učestalosti, neželjena djelovanja su navedena u padajućem nizu, prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Neželjena djelovanja pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i iz perioda nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Česta	Manje česta	Rijetka	Vrlo rijetka	Nepoznata
Organski sistem					
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i porast lipida (triglicerida, holesterola); promjene tjelesne težine		hiponatremija; hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4.); Hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokalemija
Psijihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja	depresija (i sva pogoršanja)	dezorijentacija (i sva pogoršanja)	halucinacije; konfuzija (posebno kod predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su prisutni od ranije)
Poremećaji živčanog sistema		glavobolja; omaglica	poremećaji okusa		parestezija
Poremećaji oka			poremećaji vida/ zamućen vid		
Poremećaji probavnog sistema	polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	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		osip/egzante	urtikarija;		Stevens-

kože i potkožnog tkiva		m/ erupcija; pruritus	angioedem		Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; eritema multiforme; fotosenzitivnost; subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		prijelom kuka, zgloba ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	artralgija; mialgija		spazam mišićne mase (2)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					intersticijski nefritis (uz moguću progresiju do zatajivanja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	tromboflebitis na mjestu injekcije	astenija, umor i iscrpljenost	porast tjelesne temperature; periferni edem		

1. Hipokalcemija povezana s hipomagnezijemijom
2. Spazam mišićne mase kao posljedica poremećaja ravnoteže elektrolita

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema poznatih simptoma predoziranja kod ljudi.

Sistemska izloženost dozama do 240 mg primijenjenih intravenski tokom 2 minute bila je dobro podnošena.

S obzirom da 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. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe; ATK oznaka: A02BC02

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira sekreciju hloridne kiseline u želucu putem specifične blokade protonske pumpe parijetalnih stanica.

Pantoprazol se konvertira u svoj aktivni oblik u kiseloj sredini u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H⁺, K⁺-ATPazu, tj. završni stadij u proizvodnji hloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i zahvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. Kod većine bolesnika simptomi nestaju unutar 2 sedmice. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora H₂ 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.

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, primijeti se blagi do umjereni porast broja specifičnih endokrinih (ECL) stanica u želucu u manjem broju slučajeva tokom 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 primijećeni kod ljudi.

Uticaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom dužeg od jedne godine ne može se u potpunosti isključiti na endokrine parametre štitnjače prema rezultatima u studijama na životinjama.

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima, vrijednosti serumskog gastrina rastu 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 sedmice 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 Farmakokinetički podaci

Opšta farmakokinetika

Farmakokinetika ne varira nakon pojedinačne ili ponovljene primjene. 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 produženom 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 kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ne preporučuje se smanjenje doze (uključujući bolesnike na dijalizi). 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 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 izmđu 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 poređenju sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pojedinačnih intravenskih doza od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola kod 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 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 pacovima, otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u gornjem dijelu želuca pacova primijećeni 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 kod pacova tokom hroničnog tretmana visokom dozom. U dvogodišnjim ispitivanjima na glodavcima primijećen 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 skupini pacova koja je primala najvišu dozu (200 mg/kg). Pojava tih neoplazmi povezana je s pantoprazolom induciranim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri pacova. S obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, ne očekuju se štetni učinci na tiroidnu žlijezdu.

U peri-postnatalnom reprodukcijom ispitivanju pacova namijenjenom procjeni razvoja kostiju, primijećeni su znakovi toksičnosti za potomstvo (smrtnost, niža srednja tjelesna težina, niži srednji porast tjelesne težine i smanjen rast kostiju) pri izloženosti (Cmax) otprilike 2x izloženosti čovjeku.

Pri kraju faze oporavka, parametri kostiju bili su slični u svim skupinama, a tjelesne težine su također težile prema reverzibilnosti nakon razdoblja oporavka bez lijeka.

Povećana smrtnost prijavljena je samo kod mladunčadi pacova prije odbijanja (do 21 dana), za koju se procjenjuje da odgovara novorođenčadi do navršene 2 godine. Značajnost ovog ispitivanja za pedijatrijsku populaciju nije jasna. Prethodno peri-postnatalno istraživanje na pacovima u malo manjim dozama nije pokazalo nuspojave od 3 mg / kg u poređenju s niskom dozom od 5 mg / kg u ovom istraživanju.

Ispitivanja nisu pokazala utjecaj na fertilitet, niti teratogene efekte.

Prolazak u placentu je istraživao kod pacova, pri čemu je utvrđen porast u uznapredovaloj gestaciji. Posljedica je povećanje koncentracije pantoprazola kod fetusa neposredno pri rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Aktivna supstanca je pantoprazol. Svaka bočica sadrži 40 mg pantoprazola. Ostali sastojci su natrij hidroksid i voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok trajanja

Neotvorena bočica: 2 godine

Nakon rekonstitucije, ili rekonstitucije i otapanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost od 12 sati pri temperaturi 25°C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba odmah primijeniti.

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Količina od 40 mg praška za rastvor za injekciju nalazi se u bezbojnoj staklenoj bočici sa aluminijskim zatvaračem i sivim gumenim čepom. Jedna bočica od 10 ml u kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Otopina za intravensku primjenu se priprema injiciranjem 10 ml natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%-tne otopine u bočicu koja sadrži prašak. Rekonstituirana otopina mora biti bistro žućkasta. Ovako pripremljena otopina može se primijeniti izravno ili nakon daljnjeg razrjeđivanja sa 100 ml natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%-tne otopine ili sa 55 mg/ml (0,5%-tnom otopinom glukoze. Za razrjeđivanje je potrebno koristiti staklene ili plastične spremnike.

Nakon rekonstitucije, ili rekonstitucije i otapanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost od 12 sati pri temperaturi 25°C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba odmah primijeniti.

Progas se ne smije pripremati ili miješati sa drugim otopinama, osim onih koje su navedene.

Ovaj lijek treba primijeniti intravenski tokom 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) mora se zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Maslak Mahallesi AOS 55. SK. 42

Maslak A blok Sit. No: 2/134 Sariyer - Istanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi Karaağaç Mah. Fatih Blv. No:38

Kapaklı/TEKİRDAĞ/Turska

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

“TUZLA-FARM” d.o.o. Tuzla

Rudarska 71, 75000 Tuzla

tel.: 035 321 200, fax: 035 321 221

info@tuzlafarm.com

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-1-5602/20 OD 31.01.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA:
22.12.2023.