

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pantoprazol Zentiva[®], 40 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol-natrijum, seskvihidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Beo ili skoro beo liofilizovan prašak poroznog izgleda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Refluksni ezofagitis
- Gastrični i duodenalni ulkus
- *Zollinger-Ellison*-ov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

4.2 Doziranje i način primene

Ovaj lek treba da primenjuje zdravstveni stručnjak pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primena leka Pantoprazol Zentiva se preporučuje samo kada oralna primena nije moguća. Dostupni su podaci o intravenskoj primeni za period do 7 dana. Stoga, čim je to moguće, parenteralnu terapiju lekom Pantoprazol Zentiva treba obustaviti i umesto toga uvesti oralnu primenu 40 mg pantoprazola.

Doziranje

Refluksni ezofagitis, gastrični i duodenalni ulkus

Preporučena intravenska doza je jedna bočica leka Pantoprazol Zentiva (40 mg pantoprazola) na dan.

Zollinger-Ellison-ov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

U hroničnoj terapiji *Zollinger-Ellison*-ovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja lečenje treba započeti dnevnom dozom od 80 mg leka pantoprazol. Nakon toga, doza se može povećati ili smanjiti u zavisnosti od rezultata merenja sekrecije želudačne kiseline. U slučaju doza većih od 80 mg na dan, treba ih podeliti i dati dva puta na dan. Kratkotrajno povećavanje doze pantoprazola iznad 160 mg na dan je moguće, ali se ne sme sprovoditi duže nego što je potrebno da se postigne adekvatna kontrola lučenja želudačne kiseline.

U slučaju kada je potrebna brza kontrola lučenja želudačne kiseline, početna doza od 2 x 80 mg leka Pantoprazol Zentiva je dovoljna za postizanje smanjenja sekrecije kiseline u željenom rasponu (<10 mEq/h) u roku od 1 sata kod većine pacijenata.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba prekoračiti dnevnu dozu od 20 mg pantoprazola (polovina bočice od 40 mg pantoprazola) (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Pantoprazol Zentiva, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju, kod dece uzrasta do 18 godina nisu ustanovljene. Stoga se lek Pantoprazol Zentiva, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju, ne preporučuje za pacijente mlađe od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.2, međutim ne može se dati preporuka o doziranju.

Način primene

Rastvor spreman za primenu se priprema sa 10 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida (9 mg/mL).

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

Pripremljen rastvor se može primeniti direktno ili se može dati nakon daljeg razblaživanja sa 100 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida (9 mg/mL) ili 5% rastvora glukoze (55 mg/mL).

Nakon pripreme rastvor mora biti upotrebljen u roku od 12 sati.

Lek treba primeniti intravenskim putem u periodu od 2 do 15 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na primenu pantoprazola može maskirati simptome želucačnog maligniteta i može odložiti postavljanje dijagnoze. Kod pojave bilo kog upozoravajućeg simptoma (npr. značajan, nenameran gubitak telesne mase, ponavljano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada je ulkus želuca suspektan ili prisutan, potrebno je isključiti malignitet.

Ako, i pored adekvatne terapije, simptomi traju, potrebno je razmotriti dodatno ispitivanje.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, potrebno je pratiti vrednosti enzima jetre tokom terapije. U slučaju povećanja vrednosti enzima jetre, terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena sa inhibitorima HIV proteaze

Istovremena primena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija resorpcija zavisi od kisele pH vrednosti želucačnog sadržaja, kao što je atazanavir, se ne preporučuje zbog značajnog smanjenja njihove biološke raspoloživosti (videti odeljak 4.5).

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Terapija lekom Pantoprazol Zentiva može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Hipomagnezemija

Retko je prijavljena teška hipomagnezemija kod pacijenata koji su bili na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol. Ovi pacijenti su bili lečeni najmanje tri meseca, a u većini slučajeva godinu dana. Mogu se javiti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su zamor, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije. Međutim, početni simptomi mogu biti prikriveni i zato se mogu lako prevideti. Hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (videti odeljak 4.8). Kod većine ovih pacijenata došlo je do poboljšanja hipomagnezemije (i hipokalcemije i/ili hipokalemije povezane sa hipomagnezemijom) nakon nadoknade magnezijuma i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na produženoj terapiji ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe istovremeno sa digoksinom ili lekovima koji mogu izazvati hipomagnezemiju (npr. diuretici), lekari treba da razmotre određivanje vrednosti magnezijuma pre započinjanja terapije inhibitorom protonske pumpe i periodično tokom terapije.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, posebno kada se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (duže od 1 godine), mogu umereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i pršljenova kičme, naročito kod starijih pacijenata ili u prisustvu drugih poznatih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju na to da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od fraktura za 10-40%. Rizik može biti povećan i zbog uticaja nekih drugih faktora. Pacijenti sa povećanim rizikom od osteoporoze treba da dobiju negu u skladu sa važećim kliničkim smernicama i uz obezbeđenje adekvatnog unosa vitamina D i kalcijuma.

Subakutni kožni eritemski lupus (engl. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, SCLE)

Inhibitori protonske pumpe su povezani sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ako se pojave lezije, posebno na područjima kože izloženim suncu, i ukoliko su praćene artralgijom, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, a lekar bi trebalo da razmotri prekid terapije lekom Pantoprazol Zentiva. Ako se nakon prethodne terapije inhibitorom protonske pumpe javio SCLE, to može povećati rizik od SCLE pri terapiji drugim inhibitorima protonske pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povećana vrednost hromogranina A (CgA) može ometati ispitivanja na neuroendokrine tumore. Kako bi se izbegla ova interferencija, terapiju lekom Pantoprazol Zentiva treba prekinuti najmanje 5 dana pre merenja vrednosti CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se vrednosti CgA i gastrina ne vrate u referentni opseg nakon početnog merenja, merenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi čija je farmakokinetika zavisna od pH vrednosti želudačnog sadržaja

Zbog izražajne i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može uticati na resorpciju drugih lekova čija biološka raspoloživost nakon oralne primene zavisi od pH vrednosti želuca, npr. nekih azolnih antimikotika kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i drugih lekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze čija resorpcija zavisi od kisele pH vrednosti želudačnog sadržaja, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja njihove biološke raspoloživosti (videti odeljak 4.4).

Ako se proceni da je kombinacija inhibitora HIV proteaze sa inhibitorom protonske pumpe neophodna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. test opterećenja virusom). Dnevna doza pantoprazola ne sme biti veća od 20 mg. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili na INR (engl. *International Normalised Ratio*). Međutim, zabeleženi su slučajevi povećanog INR i protrombinskog vremena kod pacijenata koji uzimaju inhibitor protonске pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanje INR i protrombinskog vremena može dovesti do neuobičajenog krvarenja, čak i smrti. Pacijente koji se leče pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom treba pratiti zbog povećanja INR i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Kod nekih pacijenata prijavljeno je povećanje vrednosti metotreksata u krvi pri istovremenoj upotrebi velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonске pumpe. Stoga bi, u uslovima kada se primenjuje velika doza metotreksata, na primer kod karcinoma i psorijaze, trebalo uzeti u obzir privremeno obustavljanje terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcija

Pantoprazol se obimno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohrom P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a drugi metabolički putevi uključuju oksidaciju preko CYP3A4.

U studijama interakcija sa lekovima koji se takođe metabolišu ovim putevima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol, nisu otkrivene klinički značajne interakcije.

Interakcija pantoprazola sa drugim lekovima ili jedinjenjima koji se metabolišu putem istog sistema enzima se ne može isključiti.

Rezultati više studija interakcija pokazuju da pantoprazol nema uticaj na metabolizam aktivnih supstanci koje se metabolišu putem CYP1A2 (kao što su kofein i teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol) i ne ometa resorpciju digoksina povezanu sa p-glikoproteinom.

Nije bilo interakcija sa istovremeno primenjenim antacidima.

Takođe su sprovedene studije interakcija pri istovremenoj primeni pantoprazola sa određenim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu zabeležene klinički značajne interakcije.

Lekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19, kao što je fluvoksamin, mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazola. Smanjenje doze se može razmotriti kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji velikim dozama pantoprazola, ili kod onih sa oštećenjem funkcije jetre.

Induktori enzima koji utiču na CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i kantaron (*Hypericum perforatum*), mogu smanjiti koncentracije inhibitora protonске pumpe u plazmi koji se metabolišu putem tih enzimskih sistema.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o upotrebi pantoprazola kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) ne ukazuju na malformativno dejstvo ili na feto/neonatalnu toksičnost leka Pantoprazol Zentiva.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Pantoprazol Zentiva tokom trudnoće.

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se pantoprazol izlučuje u mleko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju pantoprazola u humano mleko, iako je izlučivanje u humano mleko prijavljeno. Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Zbog toga pri odlučivanju da li da se prekine dojenje ili da se

prekine/uzdrži od terapije lekom Pantoprazol Zentiva treba uzeti u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Pantoprazol Zentiva za majku.

Plodnost

U studijama na životinjama nije bilo dokaza o smanjenoj plodnosti nakon primene pantoprazola (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Mogu se javiti neželjena dejstva leka poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti odeljak 4.8). Pacijenti kod kojih se to dogodi ne smeju da upravljaju motornim vozilom niti da rukuju mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Očekuje se da bi približno 5% pacijenata moglo imati neželjene reakcije na lek.

U tabeli u nastavku navedene prijavljene neželjene reakcije na pantoprazol su razvrstane prema sledećim kategorijama učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Svim neželjenim reakcijama prijavljenim u postmarketinškom periodu nije moguće odrediti definisanu učestalost, pa su takve neželjene reakcije navedene pod „nepoznata“ učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije na pantoprazol u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva				
	Učestalost				
	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija; Pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hiperlipidemija i povećanje vrednosti lipida (triglicerida i holesterola); Promene telesne mase		Hiponatremija; Hipomagnezemija (videti odeljak 4.4); Hipokalcemija ⁽¹⁾ Hipokalemija ⁽¹⁾
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i sva pogoršanja)	Dezorijentisanost (i sva pogoršanja)	Halucinacije; Konfuzija (naročito kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje ovih simptoma u slučaju da već

					postoje)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; Vrtoglavica	Poremećaji ukusa		Parastezija
Poremećaji oka			Poremećaji vida/ zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi žlezda na fundusu želuca (benigni)	Dijareja; Mučnina/ povraćanje; Abdominalna distenzija i nadimanje; Konstipacija; Suva usta; Bol i nelagodnost u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti enzima jetre (transaminaze, γ -GT)	Povećana vrednost bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; Žutica; Hepatocelularna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip/ egzantem/ erupcija; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		<i>Steven-Johnson</i> -ov sindrom; <i>Lyell</i> -ov sindrom; Multiformni eritem; Fotosenzitivnost; Subakutni kožni eritemski lupus (videti odeljak 4.4) Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESSS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	Artralgija; Mialgija		Mišićni spazam ⁽²⁾
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom do bubrežne insuficijencije)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Tromboflebitis na mestu primene leka	Astenija, zamor i malaksalost	Povišena telesna temperatura; Periferni edem		

⁽¹⁾ Hipokalcemija i/ili hipokalemija može biti povezana sa hipomagnezijom (videti odeljak 4.4).

⁽²⁾ Spazam mišića kao posledica poremećaja elektrolita

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Nisu poznati simptomi predoziranja kod ljudi. Sistemska izloženost dozi do 240 mg primenjenoj intravenskim putem tokom 2 minuta se dobro podnosi. S obzirom na to da se pantoprazol obimno vezuje za proteine plazme, ne uklanja se lako dijalizom. U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, ne mogu se dati specifične terapijske preporuke.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi za poremećaje aciditeta; inhibitori protonske pumpe

ATC šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu specifičnim blokiranjem protonskih pumpi u parijetalnim ćelijama.

Pantoprazol se konvertuje u svoj aktivni oblik u kiselj sredini u parijetalnim ćelijama gde inhibira enzim H⁺, K⁺-ATP-azu, odnosno završnu fazu u stvaranju hlorovodonične kiseline u želucu. Inhibicija zavisi od doze i deluje i na osnovnu i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata se povlačenje simptoma postiže unutar 2 nedelje. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora H₂ receptora, terapija pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu i time povećava sekreciju gastrina, srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje sekrecije gastrina je reverzibilno. S obzirom na to da se pantoprazol vezuje za enzim distalno od nivoa ćelijskog receptora, on može da inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Efekat je isti bilo da se lek daje oralno ili intravenski.

Farmakodinamska dejstva

Vrednosti gastrina natašte se povećavaju pod dejstvom pantoprazola. Pri kratkotrajnoj primeni, u većini slučajeva one ne prelaze gornju granicu normalnog opsega. Tokom dugotrajne terapije, vrednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Međutim, izrazito povećanje se javlja samo u izolovanim slučajevima. Kao rezultat toga, u manjem broju slučajeva tokom dugotrajne terapije uočeno je blago do umereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema do sada sprovedenim studijama, formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želudačnih karcinoida kakvi su otkriveni u eksperimentima na životinjama (videti odeljak 5.3), nije uočeno kod ljudi.

Na osnovu rezultata studija na životinjama, ne može se potpuno isključiti uticaj dugotrajne terapije pantoprazolom u trajanju od preko jedne godine na endokrine parametre štitaste žlezde.

Tokom terapije antisekretornim lekovima, vrednost gastrina u serumu se povećava kao odgovor na smanjenje sekrecije kiseline. Takođe zbog smanjene želudačne kiselosti povećava se vrednost CgA. Povećana vrednost CgA može ometati ispitivanja na neuroendokrine tumore.

Dostupni publikovani podaci ukazuju na to da je potrebno prekinuti primenu inhibitora protonske pumpe između 5 dana i 2 nedelje pre merenja vrednosti CgA. Time se omogućava da se vrednosti CgA, koje mogu biti lažno povećane zbog terapije inhibitorima protonske pumpe, vrte u opseg referentnih vrednosti.

5.2 Farmakokinetički podaci

Opšta farmakokinetika

Farmakokinetika pantoprazola se ne razlikuje nakon pojedinačne ili ponovljene primene. U opsegu doza od 10 do 80 mg, farmakokinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene.

Distribucija

Vezivanje pantoprazola za proteine plazme je oko 98%. Volumen distribucije je oko 0,15 L/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo isključivo metaboliše u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 posle čega sledi konjugacija sulfatima, a drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije je oko 1 sat, a klirens je oko 0,1 L/h/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske pumpe parijetalnih ćelija, poluvreme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim trajanjem dejstva (inhibicija sekrecije kiseline).

Bubrežna eliminacija predstavlja glavni put ekskrecije metabolita pantoprazola (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatom. Poluvreme eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 sati) nije mnogo duže od onoga za pantoprazol.

Posebne populacije

Slabi metabolizeri

Približno 3% evropske populacije ima nedostatak funkcionalnog enzima CYP2C19 pa se zovu slabi metabolizeri. Kod ovih osoba se metabolizam pantoprazola verovatno većinom katalizuje putem CYP3A4. Nakon primene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrednost površine ispod krive koncentracije u plazmi prema vremenu, je bila približno 6 puta veća kod slabih metabolizera nego kod osoba koje imaju funkcionalan CYP2C19 enzim (snažni metabolizeri). Srednje vrednosti maksimalnih koncentracija u plazmi su bile povećane za oko 60%. Ovi nalazi nemaju uticaj na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se smanjenje doze kada se pantoprazol primenjuje pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko. Samo veoma male količine pantoprazola podležu dijalizi. Iako glavni metabolit ima umereno produženo poluvreme eliminacije (2–3 sata), izlučivanje je i dalje brzo, tako da ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre

Iako se kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema *Child-u*) vrednosti poluvremena eliminacije povećavaju na između 7 i 9 sati, a vrednosti površine ispod krive (PIK) se povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) se samo blago povećava za faktor 1,5 u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Stariji pacijenti

Blago povećanje PIK i C_{max} kod starijih dobrovoljaca u poređenju sa odgovarajućim mlađim ispitanicima takođe nije klinički relevantno.

Pedijatrijska populacija

Nakon primene pojedinačnih intravenskih doza pantoprazola od 0,8 ili 1,6 mg/kg deci uzrasta od 2 do 16 godina nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i starosti ili telesne mase. PIK i volumen distribucije su bili u skladu sa podacima dobijenim kod odraslih.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci, dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

U dvogodišnjim studijama kancerogenosti kod pacova, pronađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželudačnom delu pacova pronađene su skvamozne papilomatozne ćelije. Mehanizam kojim supstituisani benzimidazoli dovode do formiranja karcinoida želuca je pažljivo istražen, i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje nivoa gastrina u serumu, koje se javlja kod pacova tokom hronične terapije velikom dozom. U dvogodišnjim studijama na glodarima zapažen je povećan broj tumora jetre kod pacova i ženki miševa, što je protumačeno kao posledica visoke metaboličke stope pantoprazola u jetri.

U grupi pacova koji su primali najveću dozu (200 mg/kg) zapažen je blagi porast neoplazmatskih promena štitaste žlezde. Pojava ovih neoplazmi se povezuje sa promenama u razgradnji tiroksina u jetri pacova, indukovanih pantoprazolom. Kako je kod ljudi terapijska doza mala, ne očekuje se štetno dejstvo na štitastu žlezdu.

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivnosti kod pacova, osmišljenom da se proceni razvoj kostiju, znakovi toksičnosti kod potomstva (mortalitet, smanjena srednja vrednost telesne mase, smanjena srednja vrednost dobijanja na telesnoj masi 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 grupama, a telesne mase pokazivale su tendenciju ka reverzibilnosti nakon faze oporavka bez leka. Povećan mortalitet je zabeležen samo kod mladunaca pacova u periodu pre prestanka sisanja (do 21 dan starosti), što je procenjeno da odgovara deci uzrasta do 2 godine. Značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasan. Prethodno peri-postnatalno ispitivanje na pacovima sa nešto manjim dozama nije otkrilo štetna dejstva pri dozi od 3 mg/kg u poređenju sa malom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji. Ispitivanjima nisu pokazala dokaze o smanjenoj plodnosti ili teratogenim učincima.

U istraživanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju plodnosti ili teratogenim efektima.

Kod pacova je ispitivan prolazak pantoprazola kroz placentu i utvrđeno je da se povećava sa napredovanjem gestacije. Kao rezultat toga, koncentracija pantoprazola u fetusu je povećana kratko vreme pre rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)

6.2 Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3 Rok upotrebe

Neotvorena bočica: 2 godine.

Dokazano je da je nakon rekonstitucije ili rekonstitucije i razblaživanja, rastvor za primenu hemijski i fizički stabilan 12 sati na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, za vreme i uslove čuvanja u toku upotrebe je odgovoran korisnik.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Čuvati bočicu u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog i/ili razblaženog leka videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica sa čepom i aluminijumskom kapicom.

Pantoprazol Zentiva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (40 mg)

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu i Uputstvo za lek.

Pantoprazol Zentiva, prašak za rastvor za injekciju, 50 x (40 mg)

Spljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva intermedijerna pakovanja (dve složive kartonske kutije) sa po 25 staklenih bočica (ukupno 50 staklenih bočica) i Uputstvo za lek.

Sve veličine pakovanja se ne moraju nalaziti u prometu.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor za upotrebu priprema se ubrizgavanjem 10 mL 0,9% (9 mg/mL) rastvora natrijum-hlorida za injekciju u bočicu koja sadrži prašak. Rastvor leka nakon rekonstitucije je bistar, providan, bezbojan ili blago žućkast. Rastvor može da se primenjuje direktno ili se može primeniti posle mešanja sa 100 mL 0,9% (9 mg/mL) rastvora natrijum-hlorida za injekciju ili 5% (55 mg/mL) rastvora glukoze za injekciju. Za razblaživanje treba koristiti staklene ili plastične kontejnere.

Dokazano je da je nakon rekonstitucije ili rekonstitucije i razblaživanja, rastvor za primenu hemijski i fizički stabilan 12 sati na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah.

Lek Pantoprazol Zentiva ne sme da se priprema ili meša sa drugim rastvaračima osim onih koji su već navedeni.

Lek treba primeniti intravenski tokom 2-15 minuta.

Sadržaj bočice je samo za jednokratnu primenu. Zaostali sadržaj iz bočice ili proizvod promenjenog izgleda (npr. ukoliko se uoči zamućenost ili pojava taloga) treba odbaciti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O.

Milentija Popovića 5v, sprat 2

Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Pantoprazol Zentiva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (40 mg): 000461282 2023

Pantoprazol Zentiva, prašak za rastvor za injekciju, 50 x (40 mg): 000461283 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.