

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PANTOPRAZOL AptaPharma 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg pantoprazola (v obliki natrijevega seskvihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 2,65 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
Bel ali skoraj bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pantoprazol AptaPharma je pri odraslih indicirano za zdravljenje:

- refluksnega ezofagitisa
- razjede na želodcu ali dvanajstniku
- Zollinger–Ellisonov sindroma in drugih bolezenskih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo mora dati usposobljeno zdravstveno osebje in pod ustreznim zdravniškim nadzorom.

Intravenska uporaba zdravila Pantoprazol AptaPharma je priporočljiva le, če peroralna uporaba ni primerna. Podatki o intravenski uporabi so na voljo le za obdobje 7 dni. Čim je mogoče peroralno zdravljenje, je treba intravensko uporabo zdravila Pantoprazol AptaPharma končati, in namesto intravenske oblike uporabiti 40 mg pantoprazola peroralno.

Odmerjanje

Razjeda na želodcu ali dvanajstniku, refluksni ezofagitis

Priporočen intravenski odmerek je ena viala zdravila Pantoprazol AptaPharma (40 mg pantoprazola) na dan.

Zollinger–Ellisonov sindrom in druga bolezenska stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

Za dolgotrajno obvladovanje Zollinger–Ellisonovega sindroma in drugih bolezenskih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline, se mora zdravljenje začeti z dnevni odmerkom 80

mg zdravila Pantoprazol AptaPharma intravensko. Glede na rezultate meritev izločanja želodčne kisline je treba nato odmerek povečati ali zmanjšati. Pri dnevni odmerkih, večjih od 80 mg, je treba odmerek razdeliti in dati dvakrat na dan. Začasno lahko odmerek povečamo nad 160 mg pantoprazola, vendar se tolikšnega odmerka ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno za ustrezno uravnavanje kisline.

Če je potrebno izločanje kisline uravnati zelo hitro, začetni odmerek 2 x 80 mg zdravila Pantoprazol AptaPharma intravensko pri večini bolnikov zadošča, da se zmanjša izločanja kisline do ciljnega območja (< 10 mEq/h) že v eni uri.

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola (pol vial 40 mg pantoprazola) (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pantoprazol AptaPharma pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Pantoprazol AptaPharma pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Način uporabe:

Raztopino za uporabo pripravimo z 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Pripravljeno raztopino se lahko da neposredno ali po tem, ko smo jo zmešali s 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali s 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje.

Pripravljena raztopina je bistra, prosojna in brezbarvne ali rahlo rumenkaste barve.

Po pripravi je raztopino treba uporabiti v 12 urah (glejte poglavje 6.3).

Zdravilo je treba dajati intravensko 2 do 15 minut.

Za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali za katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Maligna neoplazma želodca

Zdravljenje s pantoprazolom lahko zakrije simptome maligne neoplazme želodca in prepreči pravočasno diagnosticiranje. Ob pojavu kateregakoli alarmantnega simptoma (npr. znatne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) ali v primeru prisotnega želodčnega ulkusa oziroma suma nanj je treba izključiti maligno obolenje.

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne izzvenijo, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter je treba med zdravljenjem spremljati jetrne encime. V primeru povečanja vrednosti jetrnih encimov je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kisle pH vrednosti želodčne kisline, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bakterijske okužbe prebavil

Zdravljenje z zdravilom Pantoprazol AptaPharma lahko povzroči rahlo povečano tveganje za okužbe prebavil, ki jih povzročajo bakterije, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* ali *C. difficile*.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravijo najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o pojavu hude hipomagneziemije. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija, vendar pa je njihov začetek lahko neopažen in jih lahko spregledamo.

Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8).

Pri večini prizadetih bolnikov se hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljša po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je treba razmisliti o merjenju koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in nato občasno med zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, še posebej, če se jih uporablja v velikih odmerkih in dlje časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali ob prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke celokupno tveganje za zlome povečajo za od 10 do 40 %. To povečanje je deloma lahko tudi posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolnike s tveganjem za osteoporozo je treba zdraviti v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa je treba tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgija, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Pantoprazol AptaPharma. Pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa pri predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subkutanega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom

Pantoprazol AptaPharma (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrne v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitev zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s pH odvisno farmakokinetiko absorpcije

Zaradi izrazitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol znatno vpliva na absorpcijo peroralnih zdravil, katerih biološka razpoložljivost je odvisna od pH vrednosti želodčnega soka, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itraconazol, posakonazol, in druga zdravila, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze virusa HIV Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kisle pH vrednosti želodčne kisline, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Če je kombinacija zaviralcev proteaze virusa HIV z zaviralcem protonske črpalke po presoji neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje (npr. virusnega bremena). Odmerek 20 mg pantoprazola na dan naj ne bo presežen. Odmerek zaviralca proteaze virusa HIV bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulanti (fenprokumon ali varfarin)

Pri sočasni uporabi pantoprazola in varfarina ali fenprokumona vplivov na farmakokinetiko varfarina in fenprokumona ali vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*) niso opazili. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci protonske črpalke in varfarinom ali fenprokumonom, poročali o povečanju vrednosti INR in podaljšanju protrombinskega časa. Povečanje vrednosti INR in podaljšanje protrombinskega časa lahko povzroči nenormalno krvavitev in celo smrt. Bolnike, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bo morda treba nadzirati glede povečanja vrednosti INR in podaljšanja protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi velikih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so poročali o povišani ravni metotreksata pri nekaterih bolnikih. Zato je v primerih, kjer se uporablja velik odmerek metotreksata, na primer pri raku ali psoriazii, potrebno premisliti o začasni prekinitvi pantoprazola.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obsežno presnavlja v jetrih z encimskim sistemom citokroma P450. Glavna pot presnove je demetilacija s CYP2C19, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se prav tako presnavljajo po teh poteh, npr. s karbamazepinom, diazepamom, glibenklamidom, nifedipinom in peroralnimi kontracepcijskimi tabletami z levonorgestrelom in etinilestradiolom, niso pokazale klinično pomembnega medsebojnega delovanja.

Interakcij med pantoprazolom in drugimi zdravili ali učinkovinami, ki se presnavljajo s pomočjo istega encimskega sistema, ni mogoče izključiti.

Rezultati številnih študij medsebojnega delovanja kažejo, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. kofein, teofilin), CYP2C9 (npr.

piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (npr. metoprolol), CYP2E1 (npr. etanol) in tudi ne ovira absorpcije digoksina s p-glikoproteinom.

Prav tako ni bilo medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenimi antacidi.

Študije medsebojnega delovanja so opravili tudi s sočasno uporabo pantoprazola in določenih antibiotikov (klaritromicina, metronidazola, amoksicilina). Klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso ugotovili.

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki pantoprazola ali bolnikih z okvaro jeter, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjšajo plazemske koncentracije zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo preko teh encimskih sistemov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost zdravila Pantoprazol AptaPharma 40 mg prašek za raztopino za injiciranje.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Pantoprazol AptaPharma bolje izogibati.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko, prejeta pa so bila poročila o izločanju v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Pantoprazol AptaPharma, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Pantoprazol AptaPharma za mater.

Plodnost

Raziskave na živalih niso pokazale zmanjšanja plodnosti po dajanju pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pantoprazol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pojavijo se lahko neželeni učinki, npr. omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V primeru takšnih neželenih učinkov bolnik ne sme voziti in upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povztek varnostnega profila

Pojav neželenih učinkov zdravila je mogoče pričakovati pri približno 5 % bolnikov.

Najpogosteje opisan neželeni učinek je tromboflebitis na mestu injiciranja. Driska in glavobol se pojavita pri približno 1 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, opisane s pantoprazolom, razvrščene po naslednjih skupinah pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Za neželene učinke, ugotovljene v obdobju trženja zdravila, ni mogoče uporabiti nobene od razvrstitve pogostnosti, zato so navedeni z oznako "neznana pogostnost".

V razvrstitvah skupin pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki s pantoprazolom v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Organski sistem					
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombocitopenija, levkopenija, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemija in zvišane vrednosti lipidov (trigliceridi, holesterol), spremembe telesne mase		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokaliemija
Pshiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije: zmedenost (zlasti pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni, in poslabšanje teh simptomov, če so bili prisotni že prej)
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	motnje okušanja		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida/zamegljen vid		

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska, navzea/ bruhanje, napihnjenost trebuha in napenjanje, zaprtost, suha usta, bolečine in nelagodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih encimov (transaminaze, γ -GT)	zvišanje ravni bilirubina		okvara jetrnih celic, zlatenica, jetrna odpoved
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj/ eksantem/ erupcija, srbenje	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivnost, subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4); reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Zlomi kolka, zapestja in hrbtenični zlomi (glejte 4.4)	artralgija, mialgija		mišični krči ⁽²⁾
Bolezni sečil					intersticijski nefritis (z možnim poslabšanjem do odpovedi ledvic)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	tromboflebitis na mestu injiciranja	astenija, utrujenost in splošno slabo počutje	povišana telesna temperatura, periferni edemi		

⁽¹⁾ hipokalciemija v povezavi s hipomagneziemijo

⁽²⁾ mišični krči kot posledica elektrolitskega neravnovesja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri človeku ni znanih simptomov prevelikega odmerjanja.

Bolniki so dobro prenesli sistemsko izpostavljenost do odmerka 240 mg, uporabljenega intravensko v 2 minutah. Pantoprazol je v veliki meri vezan na beljakovine in se zato ne dializira zlahka.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni mogoče priporočiti posebnih terapevtskih postopkov, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB), zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC02.

Mehanizem delovanja

Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki v želodcu s specifično blokado protonske črpalke parietalnih celic zavira izločanje klorovodikove kisline.

Pantoprazol se v kislem okolju parietalnih celic spremeni v aktivno obliko in zavre encim H^+/K^+-ATP -azo, tj. končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zavrtje je odvisno od odmerka ter vpliva na osnovno in spodbujeno izločanje kisline. Pri večini bolnikov simptomi izginejo v 2 tednih. Tako kot zdravljenje z drugimi zaviralci protonske črpalke in zaviralci receptorjev H_2 , lahko tudi zdravljenje s pantoprazolom zmanjša želodčno kislost in tako zviša raven gastrina, sorazmerno zmanjšanju kislosti. Zvišanje gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnih receptorjev, lahko zavira izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Učinek je enak, ne glede na to, ali je zdravilo uporabljeno peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina, izmerjene na tešče, se po uporabi pantoprazola zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo

normalne zgornje meje. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se vrednosti gastrina v večini primerov podvojijo. Do prekomernega povečanja pride le v posameznih primerih. Posledično pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov pride do rahlega ali zmernega porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL) celic (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih študijah pri ljudeh niso opazili tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih ugotovili pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

Pri dolgotrajnem zdravljenju s pantoprazolom, ki presega obdobje enega leta, ne moremo popolnoma izključiti vpliva na endokrine parametre ščitnice, ki so ga ugotovili pri študijah na živalih.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zvišajo vrednosti gastrina v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poveča, vrne v referenčno območje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošna farmakokinetika

Farmakokinetika po enkratni in večkratni uporabi se ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna tako po peroralni kot po intravenski uporabi.

Porazdelitev

Vezava pantoprazola na beljakovine v plazmi je okrog 98 %. Volumen porazdelitve je približno 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se presnovi skoraj izključno v jetrih. Glavna pot presnove je demetilacija s CYP2C19 z nadaljnjo konjugacijo s sulfatom, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Terminalni razpolovni čas je približno 1 uro, očistek pa približno 0,1 l/h/kg. Opisanih je bilo nekaj primerov bolnikov z upočasnjem odstranjevanjem. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko parietalnih celic razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z veliko daljšim trajanjem delovanja (zaviranjem izločanja kisline).

Glavna pot izločanja presnovkov pantoprazola je skozi ledvice (okrog 80 %); preostanek se izloči v blato. Glavni presnovek v serumu in urinu je dezmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni veliko daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima funkcionalnega encima CYP2C19; imenujemo jih slabi presnavljalci. Pri slabih presnavljalcih presnovo pantoprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po uporabi enega odmerka 40 mg pantoprazola je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri slabih presnavljalcih približno 6-krat večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih presnavljalcih). Povprečna najvišja koncentracija v plazmi je približno 60 % višja. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje pantoprazola.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (vključno z bolniki na dializi) odmerka pantoprazola ni treba zmanjšati. Razpolovni čas pantoprazola je kratek, tako kot pri zdravih osebah. Dializa odstrani le zelo malo pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek zmerno podaljšan razpolovni čas (od 2 do 3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do kopičenja.

Okvara jeter

Čeprav se pri bolnikih s cirozo jeter (razreda A in B po Childu), v primerjavi z zdravimi osebami, razpolovni čas podaljša za od 7 do 9 ur in vrednosti AUC zvišajo za faktor 5-7, se najvišja koncentracija v serumu komaj opazno zviša, in sicer za faktor 1,5.

Starejši

Tudi rahlo povečanje AUC in C_{max} pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mlajšimi ni klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Po uporabi enkratnega intravenskega odmerka 0,8 ali 1,6 mg pantoprazola na kilogram telesne mase pri otrocih v starosti od 2 do 16 let ni bilo bistvene povezanosti med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. AUC in volumen porazdelitve sta bila v skladu s podatki za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so odkrili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so ugotovili skvamozne papilome v žlezem delu želodca podgan. Mehanizem nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzoimidazoli so skrbno raziskali in ugotovili, da gre za sekundarno reakcijo na izjemno zvišano raven gastrina v serumu, ki se med kroničnem visoodmernim zdravljenjem pojavi pri podganah. V dveletnih študijah na glodalcih so pri podganah in mišjih samicah ugotovili večje število jetrnih tumorjev; to so razlagali kot posledico velike presnove pantoprazola v jetrih.

V skupini podgan, ki so dobivale največji odmerek (200 mg/kg), so opažali nekoliko večje število neoplastičnih sprememb v ščitnici. Pojav teh novotvorb je povezan s spremembami razgradnje tiroksina v podganjih jetrih, povzročenimi s pantoprazolom. Ker je terapevtski odmerek pri človeku majhen, ni pričakovati škodljivih učinkov na ščitnico.

V peri-postnatalni študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti (C_{max}), ki je približno 2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh, opaženi znaki toksičnosti za potomce (umrljivost, nižja povprečna telesna masa, nižji povprečni prirast telesne mase in slabša rast kosti). Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti podobni v vseh skupinah, trend prirastka telesne mase pa je po obdobju brez zdravila nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri podganjih mladičih pred odstavitvijo od sesanja (do 21 dni starosti), kar glede na oceno pri ljudeh ustreza otrokom do dveh let. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasen. Pri predhodni peri-postnatalni študiji pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih, 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom 5 mg/kg v tej študiji, ni bilo pojava neželenih učinkov.

Raziskave niso odkrile zmanjšane plodnosti ali teratogenih učinkov.

Prehajanje skozi placento so raziskali pri podganah in ugotovili, da se povečuje s trajanjem brejosti. Zato je koncentracija pantoprazola pri plodu povečana malo pred rojstvom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
dinatrijev edetat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala: 2 leti.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji/redčenju sta dokazani za 12 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj razen, če način rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in ne sme biti daljši od 12 ur pri temperaturi 25 °C.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji/redčenju sta dokazani za raztopine pripravljene z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10- ml brezbarvna steklena viala (tipa I), zaprta s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom in snemljivo (*flip-off*) aluminjsko zaporko z obarvanim plastičnim vrhom, ki se ga da odtrgati; viala vsebuje 40 mg praška za raztopino za injiciranje.

Velikosti pakiranj: 1, 10 ali 50 vial s praškom za raztopino za injiciranje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravensko raztopino se pripravi z injiciranjem 10 ml raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) v vialo s praškom.

Ne uporabljajte, če so v rekonstituirani raztopini prisotni kakršni koli delci. Tako pripravljeno raztopino se lahko aplicira neposredno ali pa potem, ko se jo zmeša s 100 ml raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %) ali s 100 ml raztopine glukoze za injiciranje 50 mg/ml (5 %).

Rekonstituirana raztopina je bistra in prosojna ter brezbarvne do rahlo rumene barve.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3). Če se zdravila ne uporabi takoj, čas shranjevanja pripravljene raztopine po rekonstituciji in redčenju ne sme biti daljši od 12 ur pri temperaturi 25 °C.

Zdravila Pantoprazol AptaPharma se ne sme pripraviti ali mešati z drugimi topili razen s tistimi, ki so navedeni zgoraj.

Zdravilo je treba dati intravensko v 2 do 15 minutah.

Vsebina vial je namenjena samo za enkratno uporabo. Zdravilo, ki je ostalo v vsebniku, ali zdravilo, čigar videz se je spremenil (npr. če opazite motnost ali obarjanje), je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02919/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.6.2022