

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pantoprazol Kalceks 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
Bela ali skoraj bela enakomerna porozna pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pantoprazol je indiciran za uporabo pri odraslih za:

- refluksni ezofagitis.
- razjeda na želodcu in dvanajstniku.
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga bolezenska stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo mora dati zdravstveni delavec in pod ustreznim zdravniškim nadzorom.

Intravenska uporaba pantoprazola je priporočljiva le, če peroralna uporaba ni primerna. Podatki o intravenski uporabi so na voljo le za obdobje do 7 dni. Zato je treba takoj, ko je mogoče peroralno zdravljenje, intravensko zdravljenje s pantoprazolom prekiniti in namesto tega uporabiti 40 mg pantoprazola peroralno.

Odmerjanje

Razjeda na želodcu in dvanajstniku, refluksni ezofagitis

Priporočeni odmerek je 40 mg pantoprazola na dan.

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

Za dolgotrajno zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezenskih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline, je priporočeni začetni odmerek 80 mg pantoprazola na dan. Nato je odmerek mogoče prilagoditi glede na rezultate meritev izločanja želodčne kisline. Pri dnevni odmerkih, večjih od 80 mg, je treba odmerek razdeliti in dati dvakrat na dan. Začasno je mogoče odmerek povečati nad 160 mg pantoprazola, vendar se tolikšnega odmerka ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno za ustrezno uravnavanje izločanja kisline.

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

Posebne populacije

Bolniki z jetrno okvaro

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

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost intravenskega pantoprazola pri otrocih, mlajših od 18 let, nista dokazani. To zdravilo zato ni priporočljivo za otroke, mlajše od 18 let. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2. Na podlagi teh podatkov pa ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

To zdravilo je treba pred uporabo rekonstituirati ali rekonstituirati in razredčiti. Dajati ga je treba intravensko 2-15 minut.

Za navodila glede rekonstitucije oziroma rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali 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. V primeru kakršnih koli opozorilnih simptomov (npr. znatna nenamerna izguba telesne mase, ponavljajoče se bruhanje, disfagija, hematemeza, anemija ali melena) in pri sumu oziroma prisotnosti razjede na želodcu je treba izključiti maligno obolenje.

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

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro 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 HIV

Sočasna uporaba pantoprazola z zaviralci proteaze HIV (na primer z atazanavirom), katerih absorpcija je odvisna od kisle pH vrednosti želodčne kisline, ni priporočljiva zaradi njegove pomembno zmanjšane biološke razpoložljivosti (glejte poglavje 4.5).

Bakterijske okužbe prebavil

Zdravljenje s pantoprazolom lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, ki jih povzročajo bakterije, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* ali *C. difficile*.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravili vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o hudi hipomagneziemiji. Pojavijo se lahko resni znaki

hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna 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 je hipomagneziemija (in s hipomagneziemijo povezana hipokalcemija in/ali hipokaliemija) izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pri tistih, ki jemljejo zaviralce protonske črpalke sočasno z digoksinom ali zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), morajo zdravstveni delavci razmisliti o merjenju ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih časovnih presledkih med takšnim zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot 1 leto), lahko rahlo povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, zlasti pri starejših bolnikih ali ob prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo skupno tveganje za zlome za 10–40 %. Del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo prejeti oskrbo v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine 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 artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Pantoprazol Kalceks. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega 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 Kalceks (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s farmakokinetiko absorpcije, odvisno od pH

Zaradi močnega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol zmanjša absorpcijo drugih zdravil, pri katerih je pH vrednost želodčnega soka pomemben dejavnik peroralne biološke razpoložljivosti (npr. nekaterih azolnih antimikotikov, kot so ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, in drugih zdravil, kot je erlotinib).

Zaviralci proteaze HIV

Sočasna uporaba pantoprazola z zaviralci proteaze HIV (na primer z atazanavirom), katerih absorpcija je odvisna od pH vrednosti želodčnega soka, ni priporočljiva zaradi pomembno zmanjšane biološke razpoložljivosti (glejte poglavje 4.4). Če se kombinirani uporabi zaviralcev proteaze HIV z zaviralcem protonske črpalke ni mogoče izogniti, je priporočljivo natančno klinično spremljanje (npr. virusnega bremena). Odmerka pantoprazola 20 mg na dan se ne sme prekoračiti. Odmerek zaviralca proteaze HIV bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulanti (fenprokumon ali varfarin)

Sočasna uporaba pantoprazola in varfarina ali fenprokumona ni vplivala na farmakokinetiko varfarina, fenprokumona ali vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – *International Normalised Ratio*). So pa pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zaviralce protonske črpalke in varfarin ali

fenprokumon, poročali o povečanih vrednostih INR in podaljšanju protrombinskega časa. Povečane vrednosti INR in podaljšanje protrombinskega časa lahko povzročijo nenormalne krvavitve in celo smrt. Bolnike, ki prejema pantoprazol in varfarin ali fenprokumon, bo morda treba spremljati glede povečanih vrednosti INR in podaljšanja protrombinskega časa.

Metotreksat

Poročali so, da sočasna uporaba visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke pri nekaterih bolnikih poveča raven metotreksata. Pri uporabi velikih odmerkov metotreksata, npr. pri zdravljenju raka ali psoriaze, bo zdravljenje s pantoprazolom morda treba začasno prekiniti.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se v veliki meri presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19, druge presnovne poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4. Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se prav tako presnavljajo po teh poteh, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptiv, ki vsebuje levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij. Medsebojnega delovanja pantoprazola z drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo prek istega encimskega sistema, ni mogoče izključiti.

Rezultati iz različnih študij medsebojnega delovanja so pokazali, 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 ne vpliva na absorpcijo digoksina, ki je povezana s p-glikoproteinom.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

V študijah medsebojnega delovanja niso ugotovili klinično pomembnih interakcij pri sočasni uporabi pantoprazola in določenih antibiotikov (klaritromicina, metronidazola, amoksicilina).

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z visokimi odmerki pantoprazola in pri tistih z okvaro jeter je mogoče razmisliti o zmanjšanju odmerka. Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*) lahko zmanjšata plazemske koncentracije zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo prek teh encimskih sistemov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi pantoprazola bolje izogibati.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v materino mleko. O izločanju pantoprazola v materino mleko ni dovolj podatkov, so pa o tem poročali. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Zato je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s pantoprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja s pantoprazolom 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. Lahko pa se pojavijo neželeni učinki zdravila, kot sta omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če ima bolnik tovrstne težave, ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželene učinke lahko pričakujemo pri približno 5 % bolnikov.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri pantoprazolu, razvrščeni po klasifikaciji pogostnosti MedDRA, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Vseh neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila, ni mogoče opredeliti po pogostnosti, zato so uvrščeni v skupino »neznana pogostnost«.

V vsaki skupini, razvrščeni po pogostnosti, so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost / Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
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, zvišane ravni lipidov (trigliceridi, holesterol); Spremembe telesne mase		Hiponatriemija; Hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); Hipokalcemija ⁽¹⁾ ; Hipokaliemija ⁽¹⁾
Psihiatrične motnje		Motnje spanja	Depresija (in vsa poslabšanja)	Dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	Halucinacije; Zmedenost (zlasti pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni, pa tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni)
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; Napihjenost trebuha in napenjanje; Zaprtoost; Suha usta; Bolečine in nelagodje v trebuhu			Mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Zvečana raven jetrnih encimov (transaminaze, γ -GT)	Zvišanje ravni bilirubina		Okvara jetrnih celic; Zlatenica; Odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		Izpuščaj / eksantem / izbruh izpuščaja; Srbenje	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; Multiformni eritem; Svetlobna občutljivost; Subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4); Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	Artralgija; Mialgija		Mišični krči ⁽²⁾
Bolezni sečil					Intersticijski nefritis (z mogočim napredovanjem do odpovedi ledvic)
Motnje reprodukcije in dojk			Ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Tromboflebitis na mestu injiciranja	Astenija, utrujenost in slabo počutje	Zvišana telesna temperatura; Periferni edem		

(1) Hipokalcemija in/ali hipokaliemija sta lahko povezani s pojavom hipomagneziemije (glejte poglavje 4.4)

(2) Mišični krči kot posledica neravnovesja elektrolitov

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

Simptomi prevelikega odmerjanja pri ljudeh niso znani.

Sistemska izpostavljenost z odmerki do 240 mg, danimi intravensko v 2 minutah, so bolniki dobro prenašali. Pantoprazol se v veliki meri veže na beljakovine, zato ga je težko dializirati.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni mogoče podati posebnih priporočil za zdravljenje, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC02

Mehanizem delovanja

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

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko pretvori v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira encim H⁺, K⁺-ATP-azo, to je končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje na osnovno in na izzvano izločanje kisline. Pri večini bolnikov simptomi izginejo v 2 tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H₂ zdravljenje s pantoprazolom zmanjša kislost v želodcu in zato zviša raven gastrina sorazmerno z znižanjem kislosti. Zvečanje gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od celičnega receptorja, lahko zavira izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek pantoprazola je enak ne glede na to, ali zdravilo damo peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina se po uporabi pantoprazola na prazen želodec zvečajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje meje normale. Pri dolgotrajnem zdravljenju se ravni gastrina v večini primerov podvojijo. Do čezmernega porasta pa pride samo v posameznih primerih. Posledica tega je blago do zmerno zvečanje števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL – enterokromafinom podobnih) celic, ki ga opazimo v manjšem številu primerov pri dolgotrajnem zdravljenju (preprosta do adenomatoidna hiperplazija). V dosedanjih študijah pri ljudeh ni nikoli prišlo do tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih našli pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin 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 dni do 2 tedna pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošna farmakokinetika

Farmakokinetika se po enkratnem ali večkratnem dajanju ne razlikuje. V razponu odmerkov 10–80 mg je plazemska kinetika pantoprazola po peroralnem in po intravenskem dajanju linearna.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Pantoprazol se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19 z nakadno sulfatno konjugacija, druga presnovna pot pa vključuje oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas je približno 1 ura, očistek pa približno 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko parietalnih celic razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranjem izločanja kisline).

Glavna pot izločanja njegovih presnovkov je skozi ledvice (približno 80 %), preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek v serumu in urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni veliko daljši od pantoprazolovega.

Posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima delujočega encima CYP2C19 in te imenujemo slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih presnovo pantoprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po dajanju enkratnega odmerka 40 mg pantoprazola je bila pri slabih presnavljalcih povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa približno 6-krat večja kot pri osebah z delujočim encimom CYP2C19 (dobri presnavljalci). Povprečne vrednosti največjih koncentracij v plazmi so se povečale za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na odmerjanje pantoprazola.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (tudi pri bolnikih na dializi) odmerka pantoprazola ni priporočljivo zmanjšati. Kot pri zdravih osebah je razpolovni čas pantoprazola kratek. Dializirajo se samo zelo majhne količine pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek zmerno podaljšan razpolovni čas (2–3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do kopičenja.

Bolniki z jetrno okvaro

Čeprav se pri bolnikih z jetrno cirozo (razred A in B po klasifikaciji Child-Pughu) razpolovni čas podaljša na 7-9 ur, vrednosti AUC pa narastejo s faktorjem 5–7, največja plazemska koncentracija poraste le rahlo, s faktorjem 1,5 v primerjavi z zdravimi osebami.

Starejši bolniki

Pri starejših prostovoljcih so v primerjavi z mladimi opazili rahel porast AUC in C_{max} , vendar zvečanje ni klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Po enkratnih intravenskih odmerkih 0,8 mg/kg ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih v starosti 2-16 let ni bilo statistično pomembne povezave med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. AUC in volumen porazdelitve sta bila skladna 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.

Pri podganah so v dvoletnih študijah karcinogenosti ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so v predželodcu podgan odkrili skvamozne celične papilome. Mehanizem, ki privede do nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzimidazoli, so natančno preučili in ugotovili, da gre za sekundarno reakcijo na močno povišan serumski gastrin, ki se med kroničnim visoodmernim zdravljenjem pojavi pri podganah. V dvoletnih študijah na glodavcih so pri podganah in pri mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi visoke stopnje presnavljanja pantoprazola v jetrih.

Rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici so opazili pri skupini podgan, ki so dobivale največje odmerke (200 mg/kg). Pojav teh neoplazem je povezan s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku majhni, ni pričakovati neželenih učinkov za ščitnico.

V študiji peri- in postnatalne reprodukcije pri podganah, ki je bila zasnovana z namenom ocenjevanja razvoja kosti, so znake toksičnosti za mladiče (smrtnost, zmanjšana povprečna telesna masa, zmanjšano povprečje pridobljene telesne mase in zmanjšana rast kosti) opazili pri izpostavljenosti (C_{max}), ki je bila približno dvakrat višja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh. Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti v skupinah podobni, trend prirastka telesne mase pa je po obdobju brez zdravila nakazoval na reverzibilnost. O povečani smrtnosti so poročali le pri podganjih mladičih pred odstavitvijo od sesanja (do 21. dne starosti), kar po ocenah ustreza otrokom do 2. leta starosti. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasen. Predhodna peri- in postnatalna študija pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih ni pokazala neželenih učinkov pri odmerku 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom 5 mg/kg v tej študiji.

Raziskave niso odkrile zmanjšane plodnosti ali teratogenih učinkov.

Prehajanje skozi placento so raziskovali na podganah in ugotovili, da narašča s trajanjem brejosti. Rezultat je zvečana koncentracija pantoprazola v plodu malo pred rojstvom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
manitol (E 421)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po rekonstituciji oziroma rekonstituciji in redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji ali rekonstituciji in redčenju z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje je dokazano 24 ur pri 2–8 °C in 25 °C.

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in redčenjem z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje je dokazano 24 ur pri 2–8 °C in 12 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bilo rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji oziroma rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek je napolnjen v 10-ml vialo iz prozornega brezbarvnega stekla tipa I. Viale so zaprte z bromobutilnimi gumijastimi zamaški in zatesnjene z aluminijastimi/polipropilenskimi »flip-off« zaporkami.

Viale so vstavljene v kartonske škatle.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10 ali 50 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Raztopino, pripravljeno za uporabo, pripravimo z injiciranjem 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje v vialo, ki vsebuje prašek. Pripravljeno raztopino lahko dajemo neposredno ali pa po mešanju s 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje.

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Po rekonstituciji je izdelek bistra rumenkasta raztopina. Uporabiti smete le bistro raztopino brez delcev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Latvija
Tel.: +371 67083320
E-pošta: kalceks@kalceks.lv

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03053/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.11.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 4. 2023