

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Pantoprazol Accord 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
bel do belkast liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pantoprazol Accord je indicirano za uporabo pri odraslih, ki imajo:

- refluksni esofagitis,
- razjede želodca in dvanajstnika,
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga bolezenska stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Intravensko dajanje zdravila Pantoprazol Accord je priporočljivo le, če peroralno dajanje ni primerno. Podatki o intravenski uporabi so na voljo za trajanje zdravljenja do 7 dni. Zato takoj, ko je mogoča peroralna uporaba, ukinemo intravensko zdravljenje z zdravilom Pantoprazol Accord in nadaljujemo s 40 mg pantoprazola peroralno.

Odmerjanje

Razjeda želodca in dvanajstnika, refluksni ezofagitis

Priporočeni intravenski odmerek je ena viala zdravila Pantoprazol Accord (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 naj bolniki začnejo zdravljenje z dnevnim odmerkom 80 mg zdravila Pantoprazol Accord. Kasneje jim lahko odmerke po potrebi postopoma povečamo ali zmanjšamo glede na rezultate meritev izločanja želodčne kisline. Pri dnevnih odmerkih nad 80 mg je treba odmerek razdeliti in zdravilo dajati dvakrat na dan. Začasno se lahko odmerek pantoprazola poveča tudi nad 160 mg, vendar jemanje tako velikih odmerkov ne sme trajati dlje, kot je potrebno za ustrezno uravnavanje izločanja želodčne kisline.

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4) se ne sme preseči dnevnega odmerka 20 mg pantoprazola (pol 40-mg viala pantoprazola).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri starejših ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pantoprazol Accord 40 mg prašek za raztopino za injiciranje pri otrocih mlajših od 18 let nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Pantoprazol Accord pri otrocih mlajših od 18 let ni priporočljiva.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati.

Način uporabe

Raztopino za injiciranje pripravimo v 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Za navodila o pripravi zdravila glejte poglavje 6.6. Pripravljeno raztopino lahko dajemo neposredno ali jo razredčimo s 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopino glukoze 55 mg/ml (5 %) za injiciranje.

Po pripravi moramo raztopino uporabiti v 12 urah.

Zdravilo se daje intravensko 2–15 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Maligna obolenja želodca

Simptomatski odziv na pantoprazol lahko prikrije simptome malignih obolenj želodca in zakasni postavitev diagnoze. Ob pojavu katerega koli alarmantnega simptoma (npr. znatne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) in v primeru želodčne razjede ali pri sumu nanjo je treba izključiti možnost malignega obolenja.

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

Okvara jeter

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

Sočasno jemanje z zaviralci proteaze HIV

Sočasno jemanje pantoprazola in zaviralcev proteaze HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, ni priporočljiva zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.5).

Okužbe prebavil, povzročene z bakterijami

Kot pri vseh zaviralcih protonske črpalke se tudi pri pantoprazolu lahko pričakuje povečanje števila bakterij, ki so normalno prisotne v zgornjem delu prebavnega trakta. Zdravljenje z zdravilom Pantoprazol Accord lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, povzročenih z bakterijami, kot sta *Salmonella* in *Campylobacter*.

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. Huda hipomagneziemija se lahko kaže kot utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se znaki lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) 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 drugimi zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), morajo zdravstveni delavci pretehtati potrebo po določanju koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), lahko rahlo povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja ali hrbtenice, predvsem pri starejših ali če obstajajo drugi znani dejavniki tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10 do 40 % povečajo skupno tveganje za zlom. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine vitamina D in kalcija.

Resni neželeni učinki na koži (SCAR – severe cutaneous adverse reactions)

V povezavi s pantoprazolom so z neznano pogostostjo poročali o resnih neželenih učinkih na koži (SCAR), vključno z multififormnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8).

Ob predpisovanju je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba pantoprazol takoj ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

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 (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.

Subakutni kožni eritematozni lupus (SCLE)

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri SCLE. Če se pojavijo lezije, še posebej na predelu kože, izpostavljenem soncu, ki jih spremlja artralgiya, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Pantoprazol Accord. SCLE po predhodnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke lahko poveča tveganje za SCLE z drugimi zaviralci protonske črpalke.

Opozorilo o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 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 ovira absorpcijo zdravil, pri katerih je pH pomemben dejavnik peroralne biološke uporabnosti, npr. nekaterih azolnih antimikotikov, kot so ketokonazol, itraconazol, posakonazol, in drugih zdravil, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze HIV

Sočasno jemanje pantoprazola in zaviralcev proteaze HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, ni priporočljiva zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.4).

Če je po presoji kombinacija zaviralcev proteaze HIV z zaviralcem protonske črpalke neizogibna, se priporoča skrbno klinično spremljanje (npr. virusna obremenitev). Odmerek pantoprazola ne sme preseči 20 mg na dan. Odmerek zaviralca proteaze HIV bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulant (fenprokumon ali varfarin)

Sočasna uporaba pantoprazola in varfarina ali fenprokumona ni vplivala na farmakokinetiko varfarina, fenprokumona ali vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR – *International Normalised Ratio*). O povečanih vrednostih INR in podaljšanju protrombinskega časa pa so poročali pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zaviralce protonske črpalke in varfarin ali fenprokumon. Povečane vrednosti INR in podaljšanje protrombinskega časa lahko vodijo v 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

Pri sočasni uporabi velikih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju ravni 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 obširno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se tudi presnavljajo po teh poteh, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij.

Medsebojnega delovanja pantoprazola in drugih zdravil ali spojin, ki se presnavljajo preko 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, povezano s p-glikoproteinom.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov ni bilo.

Narejene so bile tudi študije medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju pantoprazola in ustreznega antibiotika (klaritromicina, metronidazola, amoksicilina). Klinično pomembnih interakcij niso odkrili.

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih, ki se z visokimi odmerki pantoprazola zdravijo dlje časa, ali bolnikih z jetrno okvaro se lahko razmisli o zmanjšanju odmerka.

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

Interakcije med zdravilom in laboratorijskim testom

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih nekaterih presejalnih testov urina za tetrahidrokanabinol (THC) pri bolnikih, ki prejemajo pantoprazol. Za preverjanje pozitivnih rezultatov je treba razmisliti o alternativni potrditveni metodi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zmerna količina podatkov pri nosečnicah (300–1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na to, da bi zdravilo Pantoprazol Accord povzročalo prirojene okvare ali toksične učinke na plod/novorojenčke.

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

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

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Poročali so o izločanju v materino mleko pri človeku, čeprav o izločanju pantoprazola v materino mleko pri človeku ni dovolj podatkov. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med tem, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti/se vzdržati zdravljenja z zdravilom Pantoprazol Accord, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Pantoprazol Accord za mater.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo na vpliv pantoprazola na plodnost (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 s stroji. Pojavijo se lahko neželeni učinki, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če ima bolnik tovrstne neželene učinke, ne sme voziti ali upravljati s stroji.

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, in so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

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 po začetku trženja zdravila, ni mogoče mogoče opredeliti po pogostnosti, zato so uvrščeni v skupino "neznana pogostnost".

Znotraj vsake razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja po začetku 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 anafilatičnimi reakcijami in anafiaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemija in povišani lipidi (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 (predvsem 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		
Bolezni prebavil		driska; slabost/bruhanje; občutek napihnjenosti in napenjanja v trebuhu; zaprtost; suha usta; bolečine in nelagodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povišane ravni jetrnih encimov (transaminaze, γ -GT)	povišan bilirubin		poškodba jeter; zlatenica; odpoved jeter

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Organski sistem					
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj/ eksantem/ izbruh izpuščaje; srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnson sindrom; Lyellova bolezen (TEN); reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS); multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgiya; mialgiya		mišični krči ⁽²⁾
Bolezni sečil					Tubulointersticijski nefritis (TIN z morebitnim napredovanjem do ledvične odpovedi)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	trombofle bitis na mestu injiciranja	astenija, utrujenost in slabo počutje	povišana telesna temperatura; periferni edem		

¹ hipokalcijemija in/ali hipokaliemija sta lahko povezani s pojavom hipomagnezije

² mišični krči kot posledica elektrolitske motnje

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

1000 Ljubljana

tel: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: info@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.

Sistemska izpostavljenost z odmerki do 240 mg, danimi intravensko v 2 minutah, so preiskovanci dobro prenašali.

Pantoprazol se pretežno veže na proteine, zato ga je težko dializirati.

Ukrepi

V primeru prevelikega odmerjanja, s kliničnimi znaki zastrupitve, ni, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja, nobenih specifičnih priporočil za zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 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 pretvori v svojo aktivno obliko 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 tako na osnovno kot tudi na izzvano izločanje kisline. Pri večini bolnikov dosežemo izginotje simptomov v 2 tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 zdravljenje s pantoprazolom zmanjša kislost v želodcu in zato zviša gastrin sorazmerno znižanju kislosti. Zvišanje 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 je enak ne glede na to, ali damo zdravilo peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina se po uporabi pantoprazola na prazen želodec zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje meje normale. Pri dolgotrajnem zdravljenju se nivoji gastrina večinoma podvojijo. Do prekomernega porasta pa pride samo v posameznih primerih. Kot posledica tega pride pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov do rahlega ali zmerne porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL) celic (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih študijah na 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).

Pri dolgotrajnem zdravljenju, ki presega 1 leto, ne moremo popolnoma izključiti vpliva na endokrine parametre ščitnice, ki so ga ugotovili v študijah na živalih.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane 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 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 se po enkratnem ali večkratnem vnosu ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna, tako za peroralni kot tudi za intravenski vnos.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Snov se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna presnovna pot je demetilizacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge presnovne poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas je približno 1 ura in očistek je 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 v urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni dosti daljši od pantoprazolovega.

Posebne skupine bolnikov

Osebe z upočasnjeno presnovo

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima delujočega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih presnovo pantoprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po vnosu 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 maksimalnih koncentracij v plazmi so se povečale za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na odmerjanje pantoprazola.

Ledvična okvara

Odmerka pantoprazola ni treba zmanjšati pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo (vključno z bolniki na dializi). 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.

Jetrna okvara

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

Starejši

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

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se 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 zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno povišan serumski gastrin, ki je posledica kroničnega zdravljenja z velikimi odmerki. V dvoletnih študijah na glodalcih 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 na ščitnico.

V študiji peri-postnatalne reprodukcije pri podganah, ki je bila zasnovana z namenom ocenjevanja razvoja kosti, so znake toksičnosti za mladiče (smrtnost, zmanjšana povprečna telesna teža, zmanjšano povprečje pridobljene telesne teže in zmanjšana rast kosti) opazili pri izpostavljenosti (C_{max}), ki je bila približno 2-krat višja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh. Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti v skupinah podobni, telesne teže pa so se prav tako nagibale k reverzibilnosti po obdobju okrevanja brez prejetja zdravila. O povečani smrtnosti so poročali le pri podganih mladičih pred odstavitvijo od sesanja (do 21. dne starosti), kar po ocenah ustreza novorojenčkom do 2. leta starosti. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jassen. Prejšnja peri-postnatalna študija pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih ni pokazala neželenih učinkov pri odmerku 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom v višini 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 porodom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Po rekonstituciji oz. rekonstituciji in razredčitvi je bila dokazana 12-urna kemična in fizikalna stabilnost raztopine pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja in redčenja izključuje tveganje kontaminacije z mikrobi.

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja do uporabe odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml viala iz prozornega stekla (tip I) s sivim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebuje 40 mg praška za raztopino za injiciranje.

Velikosti pakiranj:

1 viala

10 vial

20 vial

50 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopino za injiciranje pripravimo z injiciranjem 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje v vialo, ki vsebuje prašek. Po rekonstituciji dobimo bistro rumenkasto raztopino. To raztopino lahko injiciramo neposredno ali pa po mešanju s 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopino glukoze 55 mg/ml (5 %) za injiciranje. Za redčenje je treba uporabiti steklene ali plastične vsebnike.

Po rekonstituciji oz. rekonstituciji in razredčitvi je bila dokazana 12-urna kemična in fizikalna stabilnost raztopine pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Zdravila Pantoprazol Accord se ne sme pripraviti ali mešati z drugimi kot tukaj navedenimi topili.

Intravensko injiciranje zdravila mora trajati 2–15 minut.

Vsebina viala je samo za enkratno uporabo. Morebiten preostanek raztopine v viali ali raztopino spremenjenega videza (npr. če opazite motnost ali usedlino) zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

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

H/15/02051/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 14. 9. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 8. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 1. 2025