

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pantoprazol Teva 40 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel do skoraj bel suh prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Razjeda želodca in dvanajstnika.
- Refluksni ezofagitis.
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druge bolezni s povečanim izločanjem želodčne kisline.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo mora bolniku odmeriti zdravstveno osebje, in sicer pod ustreznim zdravniškim nadzorom.

Intravensko dajanje zdravila Pantoprazol Teva 40 mg je priporočljivo le, če peroralno dajanje ni primerno. Na voljo so podatki za intravensko zdravljenje za obdobje do 7 dni. Zdravljenje z intravensko obliko zdravila Pantoprazol Teva je potrebno zato prekiniti takoj, ko je mogoče uvesti peroralno zdravljenje, in začeti terapijo s peroralno obliko zdravila Pantoprazol Teva.

Odmerjanje

Razjeda želodca in dvanajstnika, refluksni ezofagitis

Priporočeni intravenski odmerek je ena viala zdravila Pantoprazol Teva 40 mg (40 mg pantoprazola) na dan.

Zollinger-Ellisonov sindrom in druge bolezni s povečanim izločanjem želodčne kisline

Za dolgotrajno zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezni s povečanim izločanjem želodčne kisline morajo bolniki začeti zdravljenje z dnevnim odmerkom 80 mg pantoprazola. Kasneje se lahko odmerki po potrebi postopoma povečajo ali zmanjšajo glede na meritve izločanja želodčne kisline. Pri dnevnih odmerkih nad 80 mg pantoprazola je treba odmerek razdeliti in ga odmeriti dvakrat dnevno. Začasno se lahko odmerek pantoprazola poveča tudi nad 160 mg, vendar jemanje tako velikih odmerkov ne sme trajati dlje, kot je potrebno za ustrezno uravnanje izločanja želodčne kisline. V primeru, da je potrebno izločanje kisline uravnati zelo hitro, začetni odmerek 2 x 80 mg pantoprazola zadostuje za zmanjšanje izločanja kisline do ciljnega vrednostnega območja (< 10 mEq/h) pri večini bolnikov že v 1 uri.

Bolniki z jetrno okvaro

Dnevne odmerke 20 mg pantoprazola (polovica viala 40 mg pantoprazola) pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter ne smemo prekoračiti (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni potrebno prilagoditi.

Starostniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagoditi.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so omejene. Zato uporaba pantoprazola ni priporočljiva pri bolnikih, mlajših od 18 let, dokler ne bodo na razpolago nadaljnji podatki.

Način uporabe

Raztopino za injiciranje pripravimo z injiciranjem 10 ml natrijevega klorida (9 mg/ml oz. 0,9 %) v vialo, ki vsebuje suho snov. Za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6. Pripravljen raztopino lahko dajemo neposredno ali jo razredčimo s 100 ml raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml oz. 0,9 %) ali z raztopino glukoze (55 mg/ml oz. 5 %).

Po pripravi moramo raztopino uporabiti v 6 urah, če je shranjena pri 25 °C ali v 24 urah, če je shranjena pri 2-8 °C.

Intravensko injiciranje zdravila mora trajati 2-15 minut.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Prisotnost alarmantnih simptomov

Ob pojavu katerega koli alarmantnega simptoma (npr. znatna nenamerna izguba telesne mase, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze, anemije ali melene) ali v primeru suma prisotnosti ali dejanske prisotnosti želodčnega ulkusa je treba izključiti možnost prisotnosti malignoma, saj zdravljenje s pantoprazolom lahko ublaži simptome in odloži postavitev diagnoze.

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne minejo, pridejo v poštev nadaljnje preiskave.

Okvarjeno delovanje jeter

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

Sočasna uporaba atazanavirja

Sočasna uporaba atazanavirja z zaviralci protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, je priporočeno bolnika natančno spremljati (npr. resnost virusne okužbe) v kombinaciji s povečanjem odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja. Odmerek pantoprazola ne sme biti večji od 20 mg na dan.

Bakterijske okužbe prebavnega trakta

Tako kot vsi inhibitorji protonske črpalke, lahko tudi pantoprazol poveča količino bakterij, ki so običajno prisotne v zgornjem delu prebavnega trakta. Zdravljenje s pantoprazolom lahko blago poveča tveganje za pojav okužb prebavnega trakta z bakterijami kot sta *Salmonella* in *Campylobacter* ali *C. difficile*.

Natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Hipomagneziemija

O hudi hipomagneziemiji so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonске črpalk, kot je pantoprazol, v obdobju treh mesecev ali več kot leto dni. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije kot so utrujenost, stanje z dolgotrajnimi krči zaradi pomanjkanja kalcija v krvi in intersticijski tekočini, blodnje, konvulzije, omotica, vertikalna aritmija. Ti simptomi so lahko prikriti in jih je zato tudi lažje spregledati. Pri večini bolnikih se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke.

Pri bolnikih s podaljšanim zdravljenjem ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonске črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (kot na primer diuretiki), je priporočljivo spremljati raven magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke in med zdravljenjem z zaviralci protonске črpalke.

Zlomi kosti

Zaviralci protonске črpalke, še posebej če se uporabljajo v velikih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za kar 10-40 %. Nekatera od teh povečanj so lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti oskrbovani skladno s kliničnimi smernicami in morajo imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonске 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 Teva. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonске črpalke lahko poveča tveganje za pojav subkutanega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonске črpalke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek pantoprazola na absorpcijo drugih zdravil

Zaradi obsežnega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline, lahko pantoprazol zmanjša absorpcijo zdravil, katerih biološka uporabnost je odvisna od pH, kot so na primer nekateri azolni antimikotiki, npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol in druga zdravila kot je erlotinib.

Zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (atazanavir)

Sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke ter atazanavirja in drugih zdravil za zdravljenje okužbe s HIV, katerih absorpcija je odvisna od pH, lahko pomembno zmanjša biološko uporabnost zdravil za zdravljenje okužbe s HIV ter lahko vpliva na učinkovitost teh zdravil. Zaradi tega sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Kumarinski antikoagulant (fenprokumon ali varfarin)

Čeprav v kliničnih farmakokinetičnih študijah pri sočasni uporabi fenprokumona ali varfarina niso opazili nikakršnega medsebojnega delovanja, pa so v obdobju po prihodu zdravila na trg zabeležili nekaj posamičnih primerov spremenjenih vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) ob sočasnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulantnimi zdravili (npr. fenprokumon ali varfarin), je zato priporočljivo spremljati protrombinski čas/INR po začetku in zaključku zdravljenja s pantoprazolom ali pa v primeru neredne uporabe pantoprazola.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi velikih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonске črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o povišani ravni metotreksata. Zato je v primerih, kjer se metotreksat uporablja v visokih odmerkih, na primer pri raku in psoriazi, morda potrebno razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom.

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obsežno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Glavna pot presnove je demetilacija s CYP2C19. Druga pot presnove vključuje oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki se presnavljajo po enaki poti, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptiv, ki vsebuje levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

Rezultati različnih študij medsebojnega delovanja so pokazale, da pantoprazol ne vpliva na presnovo zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot sta kofein in teofilin), s CYP2C9 (kot so piroksikam, diklofenak, naproksen), s CYP2D6 (kot je metoprolol) in s CYP2E1 (kot je etanol) ter ne ovira s p-glikoproteinom povezane absorpcije digoksina.

Interakcij ob sočasnem jemanju antacidov niso opazili.

Izvedene so bile tudi študije medsebojnega delovanja pri sočasnem zdravljenju s pantoprazolom in posameznimi antibiotiki (klaritromicin, metronidazol, amoksisilin). Klinično pomembnih interakcij niso opazili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**Nosečnost**

Ni zadostnih podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Pantoprazola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen ko je to resnično potrebno.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko. Poročali so o izločanju pantoprazola v materino mleko pri človeku. Zato je potrebno pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Pantoprazol Teva pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja s pantoprazolom za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pojavijo se lahko neželeni učinki kot sta omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če se ti učinki pojavijo, bolnik ne sme voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pričakovati je, da se bodo neželeni učinki pojavili pri približno 5 % bolnikov. Najpogosteje so poročali o pojavu tromboflebitisa na mestu injiciranja. Driska in glavobol, se pojavita pri približno 1 % bolnikov.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi pantoprazola so naštet v spodnji tabeli in so navedeni po naslednji klasifikaciji 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 ($< 1/10.000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželene učinke, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg, ni mogoče uvrstiti v nobeno stopnjo pogostnosti neželenih učinkov, zato so vključeni v skupino učinkov z »neznano« stopnjo pogostnosti.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki, povezani z uporabo pantoprazola med kliničnimi preskušnji in v obdobju po prihodu zdravila na trg

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombocitopenija, levkopenija, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			prekomerna občutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemije in povečane ravni lipidov (trigliceridi, holesterol), spremembe telesne mase		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4), hipokalcemija ⁽¹⁾ , hipokaliemija
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije, zmedenost (zlasti pri bolnikih s predispozicijo, kot tudi poslabšanje predhodno obstoječih simptomov)
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	motnje okušanja		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida / zamegljen vid		
Bolezni prebavil		driska, navzea / bruhanje, občutek napihnjenosti, zaprtje, suha usta, bolečine v trebuhu in neugodje			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane ravni jetrnih encimov (transaminaza s, γ -GT)	povečane vrednosti bilirubina		poškodba jetrnih celic, zlatenica, odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj / eksantem / izbruh, pruritus	koprivnica, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, Lyellov sindrom, preobčutljivost na svetlobo; subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
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 možnim napredovanjem ledvične

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznano
					odpovedi)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vnetje venske stene na mestu injiciranja	astenija, utrujenost in občutek slabosti	povečanje telesne temperature, periferni edem		

¹ hipokalcemija 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanih simptomov v primeru prevelikega odmerjanja pri ljudeh.

Sistemska izpostavljenost odmerku do 240 mg, ki so ga dajali intravensko v času dveh minut, so preiskovanci dobro prenašali.

Ker se pantoprazol obsežno veže na proteine, se ne dializira hitro.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve, se je treba zateči k običajnim postopkom, ki se uporabljajo pri zastrupitvah. Razen simptomatičnega in podpornega zdravljenja ni 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 delovanjem na protonsko črpalko v parietalnih celicah.

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko pretvori v kislem okolju v parietalnih celicah, kjer zavira H^+, K^+ ATPazni encim, to je končno stopnjo nastajanja klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od velikosti odmerka in vpliva tako na osnovno kot tudi na izzvano izločanje želodčne kisline. Pri večini bolnikov simptomi izginejo v dveh tednih. Enako kot pri drugih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 , ima zdravljenje s pantoprazolom za posledico zmanjšanje kislosti v želodcu in s tem povečanje koncentracije gastrina, ki je sorazmerna z zmanjšanjem kislosti. Povečanje koncentracije gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnega receptorja, lahko na izločanje klorovodikove kisline vpliva neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek je enak ne glede na to, ali se zdravilo daje peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina na tešče se pri uporabi pantoprazola povečajo. Pri kratkotrajnem zdravljenju pri večini bolnikov ne presežejo zgornje normalne meje. Med dolgotrajnim zdravljenjem se vrednosti gastrina v večini primerov podvojijo. Vendar pa se prekomerno povečanje pojavi zgolj v posameznih

primerih. Posledično se pri majhnem številu bolnikov med dolgotrajnim zdravljenjem pojavi blago do zmerno povečanje števila posebnih endokrinih celic v želodcu (enostavna do adenomatoidna hiperplazija). Vendar pa glede na dosedanje študije, pojava karcinoidnih prekursorjev (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, ki so jih opazili pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3), pri ljudeh niso opazili.

Glede na rezultate študij pri živalih, vpliva dolgotrajnega zdravljenja s pantoprazolom, ki presega eno leto, na endokrine parametre ščitnice ni mogoče povsem izključiti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika se ne spreminja po enkratnem ali večkratnem dajanju. Pri odmerkih v razponu od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola skoraj linearna, tako pri peroralnem kot tudi intravenskem dajanju.

Porazdelitev

Vezava pantoprazola na beljakovine v serumu je okrog 98 %. Porazdelitveni volumen je okrog 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Učinkovina se skoraj izključno presnavlja v jetrih. Glavna pot izločanja je demetilacija s CYP2C19 s kasnejšo konjugacijo s sulfatom. Druga pot izločanja vključuje oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas je okoli 1 ure, očistek pa okoli 0,1 l/h/kg. Pri nekaterih preiskovancih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonske črpalke parietalnih celic, razpolovni čas ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranje izločanja kisline).

Glavna pot izločanja njegovih presnovkov je preko ledvic (okrog 80 %). Preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek v serumu in v urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (okoli 1,5 ure) ni dosti daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

Druge posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropske populacije nima delujočega encima CYP2C19 in so t.i. slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih se pantoprazol verjetno presnavlja predvsem s CYP3A4. Po uporabi enega 40 mg odmerka pantoprazola, je bila povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa približno 6-krat večja pri slabih presnavljalcih kot pri bolnikih z delujočim encimom CYP2C19 (dobri presnavljalci). Povprečne največje plazemske koncentracije so bile približno 60 % večje. Te ugotovitve nimajo nobenega vpliva na odmerjanje pantoprazola.

Ledvična okvara

Kadar se pantoprazol daje bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic (vključno z bolniki na dializi), odmerka ni potrebno zmanjševati. Tako 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 do 3 ure), je izločanje še vedno hitro in tako ne pride do kopičenja.

Jetrna okvara

Čeprav se pri bolnikih z jetrno cirozo (razreda A in B po Childu) razpolovni čas izločanja podaljša na 7 do 9 ur in se vrednosti AUC povečajo za faktor 5 do 7, se največja koncentracija v serumu poveča le za faktor 1,5 v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

Starostniki

Pri starejših prostovoljcih so v primerjavi z mladimi prav tako opazili rahlo povečanje AUC in C_{max} , vendar to povečanje ni klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Po enkratnih intravenskih odmerkih 0,8 ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih v starosti 2-16 let ni bilo pomembne povezave med očistkom pantoprazola ter starostjo in 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 dveletni študiji kancerogenosti ugotovili pojav nevroendokrinih neoplazem. Poleg tega so v predželodcu podgan našli skvamozno celične papilome. Mehanizem, ki privede do nastanka želodčnih rakavih tvorbo s substituiranimi benzimidazoli, so natančno preučili in zaključili, da gre v tem primeru za sekundarno reakcijo na močno povečane ravni gastrina v serumu, do katerih pride pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki. V dve leti trajajočih študijah na glodavcih so pri podganah in mišjih samicah ugotovili povečano število jetrnih tumorjev, kar naj bi bilo posledica intenzivnega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

V skupini podgan, ki so prejemale največji odmerek (200 mg/kg), so opazili rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici. Pojav teh neoplazem je povezan s spremembami v razgradnji tiroksina v jetrih podgan, do katerih pride zaradi delovanja pantoprazola. Ker so terapevtski odmerki pri človeku majhni, na ščitnici ni pričakovati neželenih učinkov.

Pri reprodukcijskih študijah na živalih so opazili znake blage fetotoksičnosti pri odmerkih nad 5 mg/kg.

Raziskave niso odkrile nobenih dokazov o zmanjšanju plodnosti ali teratogenih učinkov. Pri podganah so preučevali prehajanje zdravila preko placente in ugotovili, da narašča s trajanjem brejosti. Posledično se koncentracija pantoprazola pri plodu v času neposredno pred porodom poveča.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo: 24 mesecev

Zdravilo po rekonstituciji/redčenju:

Kemična in fizična stabilnost uporabe raztopine je dokazana za obdobje 6 ur pri 25 °C in za obdobje 24 ur pri 2-8 °C. Z mikrobiološkega vidika bi moral biti izdelek uporabljen takoj. Če izdelek ni uporabljen takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, ki običajno naj ne bi presegal 24 ur pri 2 do 8 °C, razen, če sta bila rekonstitucija/redčenje izvedene pod nadzorovanimi in potrjeno aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji / redčenju zdravila, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I, ki je zaprta z brombutilnim gumijastim zamaškom in zapečateni z aluminijasto zaporko s plastičnim »flip-off« pokrovčkom. Velikost pakiranja: 1, 5 in 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopino za injiciranje pripravimo z injiciranjem 10 ml raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml oz. 0,9 %) v vialo, ki vsebuje prašek. Izgled zdravila po rekonstituciji je bistra, brezbarvna ali rahlo rjavkasta raztopina, praktično brez delcev.

Pripravljen raztopino lahko dajemo neposredno ali jo razredčimo s 100 ml raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml oz. 0,9 %) ali z raztopino glukoze (55 mg/ml oz. 5 %).

Po rekonstituciji oziroma rekonstituciji in redčenju, je bila kemična in fizična stabilnost raztopine med uporabo dokazana za obdobje 6 ur pri 25 °C in za obdobje 24 ur pri 2-8 °C.

Z mikrobiološkega vidika bi bilo treba izdelek uporabiti takoj.

Pantoprazola ne smemo pripraviti ali mešati z drugimi topili razen s tukaj naštetimi. Intravensko injiciranje zdravila mora trajati 2-15 minut.

Vsebina viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Ostanek raztopine v viali ali raztopino spremenjenega videza (npr. opažena motnost ali usedlina) je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/11/01940/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.02.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 07.04.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.11.2015