

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Acipan 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
bel do rumenkast prašek

4 KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Acipan se pri odraslih uporablja za:

- reflukсни ezofagitis
- razjeda želodca in dvanajstnika
- sindrom Zollinger-Ellison in druga patološka stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

4.2. Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo mora dati zdravstveni delavec pod ustreznim medicinskim nadzorom.

Intravensko dajanje zdravila Acipan 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 mogoče, prenehamo z zdravljenjem z zdravilom Acipan 40 mg prašek za raztopino za injiciranje in nadaljujemo s 40 mg pantoprazola peroralno.

Odmerjanje

Razjeda želodca in dvanajstnika, reflukсни ezofagitis

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

Sindrom Zollinger-Ellison in druga patološka stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

Za dolgotrajno zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih patoloških stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline začnejo bolniki zdravljenje z dnevnim odmerkom 80 mg zdravila Acipan. Pozneje se lahko odmerki po potrebi postopoma povečajo ali zmanjšajo glede na meritve izločanja želodčne kisline. Pri dnevnih odmerkih nad 80 mg je treba odmerek razdeliti in ga odmeriti dvakrat na dan. Začasno se lahko odmerek pantoprazola poveča tudi nad 160 mg, vendar jemanje tako visokih odmerkov ne sme trajati dlje, kot je potrebno za uravnavanje izločanja želodčne kisline.

Izločanje kisline lahko po potrebi zelo hitro uravnamo z začetnim odmerkom 2 x 80 mg zdravila Acipan, saj takšen odmerek pri večini bolnikov že v eni uri zmanjša izločanje kisline do ciljnega območja vrednosti (<10 mEq/h).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se ne sme preseči dnevnega odmerka 20 mg pantoprazola (ena polovica vial 40 mg pantoprazola) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

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

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Acipan 40 mg prašek za raztopino za injiciranje pri otrocih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Zato uporaba zdravila Acipan 40 mg prašek za raztopino za injiciranje pri otrocih, 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 injiciranje pripravimo v 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Za navodila o ravnanju z zdravilom 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 monohidrat 55 mg/ml (5 %) za injiciranje.

Po pripravi moramo raztopino uporabiti v 12 urah.

Intravensko injiciranje zdravila mora trajati 2-15 minut.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Malignom želodca

Uporaba pantoprazola lahko zakrije simptome malignoma želodca in zakasni postavitve diagnoze.

Ob pojavu katerega koli 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 malignom.

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

Okvara jeter

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

Sočasno jemanje z zaviralci proteaze HIV

Sočasno jemanje pantoprazola z zaviralci proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od kislega pH v želodcu, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Okužbe prebavil, povzročene z bakterijami

Zdravljenje z zdravilom Acipan lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, povzročene z bakterijami, kot so *Salmonella* in *Campylobacter* ali *C. difficile*. Pri pantoprazolu kot pri vseh zaviralcih protonske črpalke (ZPČ; PPI - *proton pump inhibitor*) se lahko pričakuje povečanje števila bakterij, ki so normalno prisotne v zgornjem delu prebavnega trakta.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, npr. s pantoprazolom najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o pojavu hude hipomagneziemije. Lahko se pojavijo resne manifestacije hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, vendar se lahko začnejo prikrito in se jih spregleda. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov, se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja s PPI. Pri bolnikih, za katere se pričakuje dolgotrajno zdravljenje, ali pri bolnikih, ki se zdravijo s PPI in digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravstveno osebje razmisliti o merjenju nivoja magnezija pred začetkom zdravljenja s PPI in redno med zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, še posebej če se uporabljajo v velikih odmerkih in v daljših časovnih obdobjih (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za pojav zloma kolka, zapestja in hrbtenice, zlasti pri starejših ali ob prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo splošno tveganje za zlome za 10-40 %. Delno je to povečanje lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za pojav osteoporoze morajo prejemati ustrezno zdravljenje v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in morajo imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

Resni neželeni učinki na koži (SCAR)

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

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 Acipan. 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 Acipan (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.

Zdravilo Acipan vsebuje natrij

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 temeljitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol vpliva na absorpcijo zdravil, pri katerih je pH v želodcu pomemben dejavnik peroralne biološke razpoložljivosti, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itraconazol, posakonazol in druga zdravila, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze HIV

Sočasno jemanje pantoprazola z zaviralci proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od kislega pH v želodcu, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

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

Kumarinski antikoagulant (fenprokumon ali varfarin)

Sočasno jemanje pantoprazola z varfarinom ali fenprokumonom ni vplivalo na farmakokinetiko varfarina, fenprokumona ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*), vendar so pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zaviralce protonske črpalke in varfarin ali fenprokumon, poročali o povečani vrednosti INR in protrombinskega časa. Povečana vrednost INR in protrombinskega časa lahko povzroči neobičajne krvavitve in celo smrt. Pri bolnikih, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, je morda treba spremljati pojav povečane vrednosti INR in protrombinskega časa.

Metotreksat

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

Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obširno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Glavna metabolična pot je demetilacija s CYP2C19 in druge metabolične poti 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 z drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo z istim encimskim sistemom, ni mogoče izključiti.

Rezultati iz različnih študij medsebojnega delovanja so pokazali, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot sta kofein, teofilin), CYP2C9 (kot so piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kot je metoprolol), CYP2E1 (kot je etanol) ali ne vpliva na s p-glikoproteinom povezano absorpcijo digoksina.

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 encima CYP2C19, kot je fluvoksamin, lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z velikimi odmerki pantoprazola ali bolnikih z okvaro jeter, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Encimski induktorji, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo s tema encimskima sistemoma.

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

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na malformacije ali okvare pri zarodku oziroma novorojenčku zaradi toksičnosti pantoprazola.

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

Iz previdnosti se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Acipan.

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 novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Acipan, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Acipan 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 ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pojavijo se lahko neželeni učinki, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če jih bolniki opazijo, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8. Neželeni učinki

Neželene učinke lahko pričakujemo pri 5 % bolnikov. Najpogosteje zabeležen neželen učinek je tromboflebitis na mestu injiciranja. Driska in glavobol sta se pojavila pri približno 1 % bolnikov.

Spodnja preglednica navaja poročane neželene učinke pantoprazola, razvrščene po naslednji klasifikaciji pogostnosti: 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, zabeleženih v obdobju po trženju zdravila, ni mogoče uvrstiti v ustrezno pogostnost in so zato navedeni v klasifikaciji Neznana pogostnost.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih študijah in poročilih o izkušnjah iz obdobja 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 povišani lipidi (trigliceridi, holesterol); spremembe telesne teže		hiponatriemija; hipomagnezija (glejte poglavje 4.4), hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokaliemija ⁽¹⁾
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientirano (in vsa poslabšanja)	halucinacije; zmedenost (predvsem pri bolnikih s predispozicijami, pa tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni)
Bolezni živčevja		glavobol; omotica	motnje okusa		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida/ zamegljen vid		

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska; slabost / bruhanje; napihovanje in napenjanje v trebuhu; zaprtost; suha usta; bolečine in neugodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povišani jetrni encimi (transaminaze, γ-GT)	povišan bilirubin		poškodba jeter; zlatenica; odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izbruh izpuščaja/ eksantema; srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom (TEN); reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS); multififormni 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)	artralgija; mialgija		mišični krči ⁽²⁾
Bolezni sečil					tubulointersticijski nefritis (TIN) (z možnim napredovanjem v ledvično odpoved)
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. Hipokalciemija 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 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

Ni znanih simptomov v primeru prevelikega odmerjanja pri ljudeh.

Sistemska izpostavljenost z odmerki do 240 mg dani intravensko v 2 minutah, so preiskovanci dobro prenašali. Pantoprazol je pretežno vezan na beljakovine, zato ga je težko dializirati.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni nobenih specifičnih 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 zaviranjem protonske črpalke parietalnih celic.

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 odmerka in vpliva tako na osnovno kot tudi na izzvano izločanje želodčne kisline. Pri večini bolnikov simptomi izginejo v 2 tednih. Enako kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 zdravljenje s pantoprazolom zmanjša kislost v želodcu in s tem poveča koncentracijo gastrina, sorazmerno z zmanjšanjem kislosti. Povečanje koncentracije gastrina je revezibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnega receptorja, lahko zavira izločanje klorovodikove kisline 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, izmerjene na tešče, se po uporabi pantoprazola zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo zgornje meje normale. Pri dolgotrajnem zdravljenju se nivoji gastrina večinoma podvojijo. Do izjemnega porasta pa pride samo v

posameznih primerih. Kot posledica tega pride pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov do rahlega ali zmernega 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).

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 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

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

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Splošna farmakokinetika

Farmakokinetika se po enkratnem ali večkratnem odmerku ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna, tako pri peroralni kot tudi intravenski uporabi.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Učinkovina se presnavlja skoraj izključno v jetrih. Glavna metabolična pot je demetilacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge metabolične poti vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Izločanje

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

Glavna pot izločanja presnovkov pantoprazola 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 razpolovnega časa pantoprazola.

Posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima delujočega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih se presnova pantoprazola verjetno katalizira predvsem prek CYP3A4. Po enkratnem odmerku 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 najvišje vrednosti koncentracij v plazmi so bile povišane za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na način odmerjanja pantoprazola.

Okvara ledvic

Kadar se pantoprazol daje bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic (vključno z bolniki na dializi), odmerka ni potrebno zmanjševati. Tako kot pri zdravih osebah je njegov razpolovni čas 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.

Okvara jeter

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.

Starejši

Pri starejših prostovoljcih so v primerjavi z mladimi prav tako opazili rahlo povečanje AUC in C_{max} , vendar tudi 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 statistično pomembne povezave 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 ponovljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so v dveletni raziskavi 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 koncentracije gastrina v serumu, do katerih pride pri podganah med kroničnim zdravljenjem z visokimi odmerki. V dve leti trajajočih raziskavah 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 najvišji 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 nizki, ni pričakovati neželenih učinkov na ščitnici.

V peri-postnatalni reproduktivni študiji na 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 zdravljenja nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri dojenih podganih mladičih (do 21 dni starosti), kar glede na oceno pri ljudeh ustreza otrokom do dveh let. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasan. 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.

Pri podganah so preučevali prehajanje zdravila preko placente in ugotovili, da narašča s trajanjem brejosti. Kot posledica tega se koncentracija pantoprazola pri plodu v času neposredno pred porodom poveča.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Acipan se ne sme pripraviti ali mešati z vehikli, ki niso navedeni v poglavjih 4.2 in 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 24 mesecev.

Po rekonstituciji, ali rekonstituciji in razredčitvi je bila dokazana 12-urna kemična in fizikalna stabilnost za uporabo pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika bi morala biti raztopina uporabljena takoj.

Če raztopina ni takoj uporabljena, so čas in pogoji shranjevanja do uporabe odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte vialo v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna viala iz stekla tipa I, ki je zaprta z rdečim gumijastim zamaškom in zapečaten z aluminijasto zaporko s plastičnim zaščitnim pokrovčkom.

Zdravilo je na voljo v škatlah z 1, 5, 10 ali 20 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Po rekonstituciji, ali rekonstituciji in razredčitvi je bila dokazana 12-urna kemična in fizikalna stabilnost za uporabo pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Zdravilo Acipan 40 mg prašek za raztopino za injiciranje se ne sme pripravljati ali mešati z drugimi topili, temveč samo s tistimi, ki so navedena.

Zdravilo je treba intravensko dajati od 2 do 15 minut.

Vsebina viala je samo za enkratno uporabo. Zdravilo, ki ostane v vsebniku, ali zdravilo, katerega izgled se je spremenil (na primer če je opaziti motnost ali oborino), je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8 ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/01928/001 (1 viala)

H/07/01928/002 (5 vial)

H/07/01928/003 (10 vial)

H/07/01928/004 (20 vial)

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.07.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 05.11.2010

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 12. 2024