

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ULSEPAN

40 mg, prašak za rastvor za injekciju
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica kao aktivnu supstancu sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazol natrij seskvihidrata.

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom:

Natrij hidroksidq.s.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

Za potpuni popis pomoćnih susstanci pogledati poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Bjeličasti do bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ulsepan je indikovano u odraslih u liječenju:

- Refluksnog ezofagitisa.
- Ulcera želuca i duodenuma.
- Zollinger-Ellison sindroma i drugih stanja patološke hipersekrecije.

4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba primijeniti zdravstveni radnik pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena lijeka ULSEPAN preporučuje se samo ako oralna primjena nije moguća. Poznati su podaci o intravenskoj upotrebi do 7 dana. Čim oralna terapija postane moguća, treba prekinuti intravensko liječenje lijekom Ulsepan i zamijeniti ga oralnom terapijom pantoprazol 40 mg gastrorezistentnim tabletama.

Doziranje

Čir na želucu, duodenalni čir i refluksni ezofagitis:

Preporučena intravenska doza je jedna bočica lijeka Ulsepan (40 mg pantoprazola) na dan.

Zollinger-Ellison sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja:

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellison sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja treba započeti sa dnevnom dozom od 80 mg lijeka Ulsepan. Nakon toga, doza se može titrirati prema višim ili nižim vrijednostima, u skladu s podacima dobivenim mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Doze veće od 80 mg dnevno treba podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola dnevno jeste moguće, ali takvu dozu ne treba primjenjivati duže nego je potrebno za postizanje adekvatne kontrole kiseline.

Ako je potrebna brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg lijeka Ulsepan je kod većine pacijenata dovoljna za smanjenje lučenja kiseline na ciljnu vrijednost (<10 mEq/h) unutar jednog sata.

Posebne populacije

Pacijenti s oštećenjem jetre

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre dnevna doza ne treba prelaziti 20 mg pantoprazola (polo bočice sa 40 mg pantoprazola) (pogledati dio 4.4.).

Pacijenti s oštećenjem bubrega

**Odobreno
ALMBIH
18.2.2025.**

Pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Pacijenti starije dobi

Nije potrebno prilagođavanje doze u pacijenata starije dobi (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost primjene lijeka Ulsepan 40 mg praška za rastvor za injekcije u djece ispod 18 godina nije utvrđena. Ne preporučuje se primjena lijeka Ulsepan 40 mg praška za rastvor za injekciju u pacijenata mlađih od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.2, ali nije moguće dati preporuku za doziranje.

Način primjene

Rastvor se priprema sa 10 ml 9 mg/ml (0.9%) rastvora za injekcije natrijevog hlorida. Uputstvo za pripremu pogledati u poglavlju 6.6. Rastvor se može upotrijebiti direktno ili se može primijeniti nakon miješanja sa 100 ml 9 mg/ml (0.9%) rastvora za injekcije natrij hlorida ili 55 mg/ml (5%) rastvora za injekcije glukoze.

Pripremljen rastvor mora se upotrijebiti u roku 12 sati.

Lijek se primjenjuje intravenski u trajanju od 2 do 15 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Gastrični maligniteti

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome gastričnog maligniteta i može odgoditi pravovremeno postavljanje dijagnoze. U slučaju prisutnosti alarmantnih simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine, često povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulcera potrebno je isključiti moguću malignost.

Ako simptomi nastave da postoje, usprkos primjerenom liječenju, pacijenta treba uputiti na dalje pretrage.

Oštećenje jetre

Tokom liječenja, pacijentima sa ozbiljnim oštećenjem jetre, jetrini enzimi trebaju biti redovno kontrolisani. U slučaju porasta jetrinih enzima, liječenje treba prekinuti (vidjeti poglavlje 4.2.).

Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, a čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja biodostupnosti ovih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Tretman lijekom Ulsepan može dovesti do manjeg porasta rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Ulsepan sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, što znači da u osnovi ne sadrži natrij („sodium free“).

Hipomagnezijemija

Rijetko je prijavljena je teška hipomagnezijemija u pacijenata koji su inhibitorima protonske pumpe (PPI) kao što je pantoprazol, bili liječeni kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti

podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije i/ili hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). U većine pogođenih pacijenata, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana sa hipokalcijemijom i/ili hipokalijemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonске pumpe.

Za pacijente kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonске pumpe ili za pacijente koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonске pumpe u terapiju i periodički tokom liječenja.

Rizik od frakture kostiju

Inhibitori protonске pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kičme, uglavnom u pacijenata starije dobi ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonске pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog uticaja drugih faktora rizika. Pacijenti koji su pod rizikom od nastanka osteoporozе moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući eritem multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koja može biti opasna po život ili smrtonosna, su prijavljeni i povezani s pantoprazolom s nepoznatom učestalošću pojave simptoma (vidjeti dio 4.8).

U vrijeme propisivanja lijeka, pacijente treba obavijestiti o znakovima i simptomima kožnih reakcija, te ih je potrebno pomno pratiti. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, pantoprazol treba odmah povući iz terapije te razmotriti alternativno liječenje.

Subakutni kutani eritematozni lupus (SCLE)

Inhibitori protonске pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, pacijent treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom pantoprazol. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonске pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a, veći je i tokom liječenja drugim inhibitorom protonске pumpe.

Utjecaj na rezultate laboratorijskih pretraga

Povišena razina hromogranina A (CgA) može utjecati na pretrage koje se odnose na neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegao ovaj utjecaj, tretman lijekom Ulsepan treba obustaviti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1). Ukoliko se razine CgA i gastrina ne vrata u referentni raspon nakon inicijalnog mjerenja, mjerenje ponoviti 14 dana nakon obustave tretmana inhibitorom protonске pumpe.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi sa pH-ovisnom farmakokinetikom apsorpcije

Radi snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može utjecati na apsorpciju drugih lijekova, kod kojih je gastrični pH značajan faktor koji utječe na dostupnost nakon oralne primjene tih lijekova, npr. azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja biodostupnosti ovih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Ukoliko se smatra da je istovremena primjena inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonске pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. titra virusa). Dnevna doza

pantoprazola od 20 mg se ne treba prekoračiti. Može biti neophodno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primjena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije imala utjecaja na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili na INR. Međutim, dostupni su podaci o povećanju INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su istovremeno uzimali inhibitor protonske pumpe sa varfarinom ili fenprokumonom. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja ili čak smrti. Može biti potrebno nadzirati INR i protrombinsko vrijeme kod pacijenata koji uzimaju pantoprazol sa varfarinom ili fenprokumonom.

Metotreksat

Istodobna primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može kod nekih pacijenata povećati razinu metotreksata. Stoga u uvjetima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

Ostale interakcijske studije

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri putem citohrom P450 enzimskog sistema. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

Studije interakcija sa lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimskim sistemom, kao što su karbamazepin, dijazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinil estradiol, nisu zabilježile nikakve klinički značajne interakcije.

Nije moguće isključiti interakcije pantoprazola sa drugim lijekovima ili tvarima, koji se metaboliziraju putem istog enzimskog sistema.

Rezultati iz niza ispitivanja pokazali su da pantoprazol nema uticaja na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. kofein, teofilin), CYP2C9 (npr. piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (npr. metoprolol), CYP2E1 (npr. etanol), te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nema interakcija pri istovremenoj upotrebi sa antacidima.

Interakcijske studije također su provedene kod istovremene primjene pantoprazola sa odgovarajućim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19 poput fluvoksamina mogu povećati sistemsku izloženost djelovanju pantoprazola. Može biti potrebno razmotriti smanjenje doze kod pacijenata na dugotrajnom tretmanu visokim dozama pantoprazola ili kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4 poput rifampicina ili kantariona (*Hypericum perforatum*) mogu sniziti plazmatske koncentracije inhibitora protonske pumpe koji se metaboliziraju preko istih enzimskih sistema.

Interakcije sa laboratorijskim testovima

Bilo je izvještaja o lažno pozitivnim rezultatima u nekim testovima skrininga urina na tetrahidrokanabinol (THC) kod pacijenata koji su primali pantoprazol. Trebalo bi razmotriti alternativnu metodu potvrđivanja kako bi se potvrdili pozitivni rezultati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Mala količina podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoće) ne ukazuju na malformacije ili fetusnu/neonatalnu toksičnost lijeka Ulsepan.

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera predostrožnosti, poželjno je izbjegavati korištenje lijeka Ulsepan tokom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko kod ljudi, ali je zabilježeno izlučivanje u majčino mlijeko kod ljudi. Nije moguće isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi liječenja sa lijekom Ulsepan, treba uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Ulsepan za majku.

Plodnost

Nije bilo dokaza o smanjenoj plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se pojaviti neželjeni efekti kao što su vrtoglavica i poremećaj vida (pogledati poglavlje 4.8.). Ukoliko do toga dođe, pacijenti ne bi trebali upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Može se očekivati da približno 5% pacijenata iskusi pojavu neželjenih efekata.

U dolje navedenoj tablici neželjeni efekti prijavljeni sa pantoprazolom, razvrstani su po sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često (≥ 10); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Svim neželjenim reakcijama zabilježenim u postmarketinškom iskustvu nije moguće odrediti učestalost, te su takva djelovanja navedena pod „nepoznata“ učestalost.

Unutar svake kategorije učestalosti neželjeni efekti navedeni su slijedom smanjenje ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjena dejstva sa pantoprazolom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim ispitivanjima

Sistem organa	Učestalost	Često	Manje Često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Agranulocitoza	Trombocitopenija; Leukopenija; Pancitopenija	
Poremećaji imunog sistema				Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaj metabolizma i ishrane				Hiperlipidemija i porast nivoa lipida (trigliceridi, holesterol); Promjene težine		Hiponatrijemija; Hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4) Hipokalcijemija ⁽¹⁾ ; Hipokalijemija

Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje postojećih stanja)	Dezorijentiranost (i pogoršanje postojećih stanja)	Halucinacije; Zbunjenost (posebno kod predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; Omaglica	Poremećaji čula okusa		Parestezija
Poremećaji vida			Poremećaji vida/zamagljen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi žlijezda fundusa (benigni)	Proljev; Mučnina/povraćanje napetost trbuha i nadutost; zatvor; suhoća usta; bol u truhu i nelagoda			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Porast jetrenih enzima (transaminaza, γ -GT)	Porast nivoa bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pojava osipa / egzantema; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Steven-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; (TEN) Multiformni eritem; Fotosenzibilnost; Subakutni kožni eritematozni lupus (vidjeti poglavlje 4.4); Reakcija na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima

					(DRESS)
Poremećaji koštano-mišićnog i vezivnog tkiva		Lom kuka, zapešća ili kičme (vidjeti dio 4.4)	Artralgija; Mijalgija		Mišićni spazam (2)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijski nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	Trombo flebitis na mjestu injiciranja	Astenija, umor i slabost	Porast temperature; Periferni edem		

(1) Hipokalcijemija i/ili hipokalijemija može biti povezana sa hipomagnezijemijom (vidjeti poglavlje 4.4.)

(2) Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja kod čovjeka nisu poznati.

Sistemska primjena doze od 240 mg intravenski, u trajanju od 2 minute, pokazala je dobru podnošljivost.

Pantoprazol se opsežno vezuje na protene u plazmi i ne dijalizira se.

U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije treba pristupiti simptomatskoj i suportivnoj terapiji, bez specifičnih preporuka za liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakološke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori protonske pumpe, ATC kod: A02BC02

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih ćelija inhibira izlučivanje hloridne kiseline u želucu.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uslovima u parijetalnim ćelijama, gdje inhibira enzim H^+ , K^+ -ATPazu, odnosno, završnu fazu proizvodnje hloridne kiseline u želucu. Inhibicija ovisi o dozi i obuhvata i bazalnu i stimuliranu sekreciju. Kod većine bolesnika nestanak simptoma postiže se unutar dvije sedmice liječenja. Kao i liječenje uz pomoć drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitorima H_2 receptora, liječenje sa pantoprazolom snižava kiselost u želucu, a proporcionalno snižava kiselost i povećava razinu gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol vezuje za enzime distalne nivou ćelijskih receptora, smanjuje lučenje hloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetikolinom, histaminom, gastrinom). Djelotvornost je jednaka bez obzira da li se lijek primjenjuje oralno ili intravenski.

Farmakodinamički učinci

Vrijednosti gastrina na tašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normalne. Tokom dugotrajnog liječenja, vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Ali, njihovo pretjerano povećavanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga kod malog broja slučajeva tokom dugotrajne terapije uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema do sada provedenim studijama, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želučanih karcinoma kakvi su utvrđeni u ogleđima na životinjama (pogledati poglavlje 5.3.), nije zabilježeno kod ljudi.

Prema rezultatima ogleđna na životinjama, ne može se sa sigurnošću isključiti uticaj dugotrajnog liječenja sa pantoprazolom, koje traje duže od godinu dana, na endokrine parametre štitnjače i jetrene enzime.

Tokom tretmana lijekovima sa antisekretornim dejstvom, razina gastrina u serumu raste kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Također, raste razina hromatogranina A (CgA) zbog smanjenjenog gastričnog aciditeta. Povišena razina CgA može utjecati na pretrage koje se odnose na neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni podaci upućuju da tretman inhibitorima protonske pumpe treba obustaviti 5 do 14 dana prije mjerenja razine CgA, kako bi se razina CgA, privremeno povišena zbog tretmana IPP-om, vratila u referentni raspon.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Opšta farmakokinetika

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon pojedinačne ili višestruke primjene. U obimu doza od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne upotrebe i nakon intravenske upotrebe.

Raspodjela

Vežanje pantoprazola za bjelančevine plazme iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Supstanca se se skoro u potpunosti metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Ostali metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija

Poluživot je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Radi specifičnog vežanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim

ćelijama poluvrijeme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim dijelom se izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostalo se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatom. Poluživot glavnog metabolita (oko 1.5 h) nije značajno duži od poluživota pantoprazola.

Posebne populacije

Spori metabolizatori

Oko 3% Evropljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo slabim metabolizatorima. Kod navedenih pojedinaca se metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon davanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, vrijednost AUC bila je otprilike 6 puta veća kod slabih metabolizatora nego kod pojedinaca sa funkcionalnim CYP2C19 enzimom (opsežni metabolizatori). Maksimalne koncentracije u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog uticaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje bubrega

Ne preporučuje se snižavanje doze pantoprazola bolesnicima sa narušenom funkcijom bubrega, uključujući i bolesnike na dijalizi. Kao i kod zdravih pojedinaca, poluživot pantoprazola je kratak. Samo male količine pantoprazola se dijaliziraju. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo poluvrijeme života (2-3 sata), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje jetre

Iako se kod bolesnika sa cirozom jetre (razredi A i B prema Child-u) trajanje poluživota produžava na 7 do 9 sati, a vrijednosti AUC-a povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1.5 u odnosu na zdrave pojedince.

Pacijenti starije životne dobi

Blagi porast AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija

Nakon intravenske primjene jedne doze od 0.8 ili 1.6 mg/kg pantoprazola kod djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi/težine djeteta. AUC i volume distribucije bili su kao i kod odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama sigurnosti lijeka, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne pokazuju posebne opasnosti po ljude.

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih ćelija. Mehanizam kako supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja želučanih karcionida je pažljivo proučen, te je i zaključeno da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje razine gastrina koje se javlja pri hroničnoj primjeni visokih doza. Tokom dvogodišnje studije na glodavcima primijećen je povećan broj tumora jetre kod štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica metaboliziranja pantoprazola u jetri.

Blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači primijećen je u grupi štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg). Pojava tih neoplastičnih promjena posljedica je pantoprazolom izazvanih promjena u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, takvo djelovanje na štitnjaču se ne očekuje.

U peri-postnatalnoj reprodukcijskoj studiji na štakorima, namijenjenoj procjeni razvoja kostiju, primijećeni su znakovi toksičnosti na potomstvo (smrtnost, niža srednja tjelesna težina, niži srednji porast tjelesne težine i smanjen rast kostiju) kod izloženosti (Cmax) otprilike 2x

izloženosti ljudi. Na kraju faze oporavka, koštani su parametri bili slični u svim skupinama, a tjelesne težine su također imale tendenciju ka reverzibilnosti nakon razdoblja oporavka bez lijeka. Povećan mortalitet je prijavljen samo kod mladunčadi štakora do 21 dan starosti, što je procijenjeno da korespondira novorođenčadi kod ljudi do 2 godine starosti. Važnost ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasna. Prethodno peripostnatalno istraživanje na pacovima u nešto nižim dozama nije pokazalo štetne efekte od 3 mg/kg u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji.

Ispitivanja nisu otkrila dokaze o oslabljenoj plodnosti ili teratogenim efektima.

Prodiranje kroz placentu je istraživano kod štakora i otkriveno je da se povećava sa napredovanjem gestacije. Radi toga, neposredno prije rođenja, kod fetusa raste koncentracija pantoprazola.

Ispitivana je penetracija posteljice kod štakora i nađeno je da se povećava tokom napredne gestacije. Kao rezultat toga, koncentracija pantoprazola u plodu povećava se neposredno prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Natrij hidroksid (za prilagođavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se pripremati sa rastvorima različitim od onih iz poglavlja 6.6.

6.3. Rok trajanja

Neotvorena bočica: 60 mjeseci

Nakon rastvaranja, ili rastvaranja i razblaživanja, hemijska i fizikalna stabilnost tokom upotrebe dokazana je tokom 12 sati na temperaturi 25°C.

Sa mikrobiološkog stajališta, rastvor treba upotrijebiti odmah.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja tokom upotrebe postaju odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi nižoj od 25°C.

Bočicu čuvajte u kartonskom pakovanju kako biste je zaštitili od svjetlosti.

Uslove čuvanja razblaženog i rastvorenog lijeka potražite u poglavlju 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Količina od 40 mg praška za rastvor za injekciju nalazi se u bezbojnoj staklenoj bočici zapremine 15 ml (tip I) sa bijelim "flip-off" zatvaračem i sivim gumenim čepom, u kutiji.

Pakovanje sa jednom bočicom.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka.

Rastvor za injekcije priprema se ubrizgavanjem 10 ml 9 mg/ml (0.9%-nog) rastvora za injekcije natrij hlorida u bočicu sa suhim praškom. Ovaj rastvor se može direktno upotrijebiti ili se može primijeniti nakon miješanja sa 100 ml 9 mg/ml (0.9%-nog) rastvorom za injekcije natrij hlorida ili 55 mg/ml (5%-nim) rastvorom za injekcije glukoze. Stakleni ili plastični spremnik može se koristiti za razrjeđivanje.

Nakon pripremanja, rastvor treba upotrijebiti u roku od 12 sati.

Sa mikrobiološkog stajališta, rastvor treba upotrijebiti odmah. U slučaju da se ne upotrijebi odmah, vrijeme skladištenja i uslovi čuvanja postaju odgovornost korisnika, te ne bi trebali stajati duže od 12 sati na temperaturi nižoj od 25°C.

**Odobreno
ALMBIH
18.2.2025.**

Lijek se primjenjuje intravenski u trajanju od 2 do 15 minuta.

Sadržaj jedne bočice namijenjen je samo za jednu upotrebu. Svaku količinu lijeka koja ostane u bočici ili joj se izgled promijeni (npr. zamuti se ili nastane talog) treba odbaciti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Nosilac dozvole

World Medicine Bosnia d.o.o., Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, BiH

Proizvođač (administrativno sjedište)

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad. No: 50 Güneşli, Bağcılar, İstanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad. No: 50 Güneşli, Bağcılar, İstanbul, Turska

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

COSB G.O. Pasa Mah. 6. Cad. No:30 Cerkezkoy, Tekirdag, Turska

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-464/19, od 25.09.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA:

18.02.2025.

**Odobreno
ALMBIH
18.2.2025.**