

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PantoNor
40 mg
prašak za rastvor za injekciju
INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazol-natrijum seskvihidrata).

Jedna bočica sadrži dinatrijum-edetat 1 mg.

Jedna bočica lijeka sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.
Bijeli do skoro bijeli prašak poroznog izgleda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Refluksni ezofagitis
- Gastrični i duodenalni ulkus
- *Zollinger-Ellison-ov* sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba da primjenjuje zdravstveni stručnjak pod odgovarajućim medicinskim nadzorom. Intravenska primjena lijeka PantoNor se preporučuje samo kada oralna primjena nije moguća. Dostupni su podaci o intravenskoj primjeni za period do 7 dana. Zbog toga, odmah čim je to moguće, parenteralnu terapiju lijekom PantoNor treba obustaviti i umjesto nje uvesti oralnu primjenu 40 mg pantoprazola.

Doziranje

Refluksni ezofagitis, gastrični i duodenalni ulkus

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

Zollinger-Ellison-ov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

U hroničnoj terapiji *Zollinger-Ellison-ovog* sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja liječenje treba započeti dnevnom dozom od 80 mg lijeka PantoNor. Nakon toga, doza se može titrirati po potrebi, u vidu povećanja ili smanjenja, zavisno od dobijenih rezultata mjerenja sekrecije želudačne kiseline. U slučaju doza većih od 80 mg na dan, treba ih podijeliti i dati dva puta na dan. Moguće je kratkotrajno povećavanje doze pantoprazola iznad 160 mg na dan, ali se ne smije sprovoditi duže nego što je potrebno da se postigne adekvatna kontrola lučenja želudačne kiseline.

U slučaju kada je potrebna brza kontrola lučenja želudačne kiseline, početna doza od 2 x 80 mg lijeka PantoNor je dovoljna za postizanje smanjenja sekrecije kiseline u željenom rasponu (<10 mEq/h) u roku od 1 h kod većine pacijenata.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba prekoračiti dnevnu dozu od 20 mg pantoprazola (polovinu bočice od 40 mg) (vidjeti odjeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primjene lijeka PantoNor, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju, kod djece mlađe od 18 godina starosti, nisu ustanovljene. Zbog toga se primjena lijeka PantoNor 40 mg, prašak za rastvor za injekciju ne preporučuje za primjenu kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci opisani su u odjeljku 5.2, međutim, ne može se dati preporuka o doziranju na osnovu zaključaka iz navedenih informacija.

Način primjene

Rastvor spreman za primjenu se priprema sa 10 mL 0,9% natrijum-hlorida (9 mg/mL).

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju lijeka prije primjene vidjeti odjeljak 6.6.

Pripremljen rastvor se može primijeniti direktno ili se može dati nakon daljeg razblaživanja sa 100 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida (9 mg/mL) ili 5%-tnog rastvora glukoze (55 mg/mL).

Nakon pripreme rastvor mora biti upotrebljen u roku od 12 sati.

Lijek treba primijeniti intravenskim putem u periodu od 2 do 15 minuta.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Malignitet želuca

Simptomatski odgovor na terapiju pantoprazolom može maskirati simptome maligniteta želuca i može odložiti postavljanje dijagnoze. U prisustvu bilo kog upozoravajućeg simptoma (npr. značajan nenamjeren gubitak tjelesne mase, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada je gastrični ulkus suspektan ili prisutan, potrebno je isključiti malignitet.

Ukoliko, uprkos adekvatnoj terapiji simptomi perzistiraju, treba razmotriti sprovođenje dodatnih ispitivanja.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, tokom terapije treba pratiti vrijednosti enzima jetre u toku terapije pantoprazolom. U slučaju porasta vrijednosti enzima jetre, ovu terapiju treba obustaviti (vidjeti odjeljak 4.2).

Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze

Istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze čija resorpcija zavisi od pH vrijednosti želudačnog sadržaja (kao što je atazanavir) se ne preporučuje zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti odjeljak 4.5).

Bakterijske gastrointestinalne infekcije

Terapija lijekom PantoNor može voditi blagom povećanju rizika od pojave gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C.difficile*.

PantoNor sadrži natrijum

Jedna bočica lijeka sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma

Hipomagnezemija

Kod pacijenata koji su bili na terapiji inhibitorima protonske pumpe (kao što je pantoprazol) najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva godinu dana, prijavljena je teška hipomagnezemija. Ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, grčenje mišića, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije se mogu javiti, ali u početku mogu biti prikrivene i stoga se mogu previdjeti. Kod većine ovih pacijenata, nakon nadoknade magnezijuma i obustave primjene inhibitora protonske pumpe došlo je do korigovanja hipomagnezemije.

Kod pacijenata kod kojih se očekuje da će biti na dugoročnoj terapiji ili koji primaju inhibitore protonske pumpe istovremeno sa digoksinom ili lijekovima koji mogu dovesti do pojave hipomagnezemije (npr. diuretici), ljekar mora razmotriti određivanje koncentracije magnezijuma u krvi prije započinjanja terapije i periodično tokom same terapije inhibitorima protonske pumpe.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, posebno kada se primjenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (više od godinu dana), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, naročito kod starijih pacijenata ili u prisustvu drugih utvrđenih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od frakture za 10-40%. Ovo povećanje djelimično može biti posledica drugih faktora rizika. Pacijenti sa povećanim rizikom od osteoporoze zahtijevaju posebnu negu, u skladu sa važećim kliničkim smjernicama i uz obezbjeđenje adekvatnog unosa vitamina D i kalcijuma.

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) povezane s liječenjem pantoprazolom, a koje mogu biti opasane po život ili smrtonosne (vidjeti odjeljak 4.8.).

Pacijente je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pomno pratiti na moguću pojavu istih.

U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti zamjenske terapijske opcije.

Subakutni kutani eritemski lupus (engl. *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus* - SCLE)

Primjena inhibitora protonske pumpe je veoma rijetko povezana sa slučajevima SCLE. U slučaju pojave lezija, posebno na dijelovima kože izloženim sunčevom zračenju, i ukoliko su praćene artralgijom pacijent treba što prije da se obrati ljekaru, koji treba da razmotri obustavu terapije lijekom PantoNor.

Pojava SCLE nakon terapije jednim inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE pri terapiji drugim lijekom iz ove grupe.

Uticaj na laboratorijska ispitivanja

Povećane vrijednosti hromogranina A (CgA) mogu uticati na ispitivanja u cilju postavljanja dijagnoze neuroendokrinih tumora. Kako bi se izbjegla ova interferencija, terapiju lijekom PantoNor treba obustaviti najmanje 5 dana prije utvrđivanja vrijednosti CgA (vidjeti odjeljak 5.1). Ukoliko se nakon inicijalnog određivanja vrijednosti CgA i gastrina nisu vratili u referentne opsege, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon obustave terapije inhibitorom protonske pumpe.

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi čija farmakokinetika (resorpcija) zavisi od pH vrijednosti želudačnog sadržaja

Uslijed izražene i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, primjena pantoprazola može uticati na resorpciju drugih lijekova čija bioraspoloživost nakon oralne primjene bitno zavisi od pH želudačnog sadržaja (npr. antifungalni azoli kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i drugi lijekovi kao što je erlotinib).

Inhibitori HIV proteaze

Istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze čija resorpcija zavisi od pH vrijednosti želudačnog sadržaja (kao što je atazanavir) se ne preporučuje zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti odjeljak 4.4).

Ukoliko je istovremena primjena inhibitora HIV proteaze sa inhibitorom protonske pumpe neophodna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. putem *virus load* testa). Doza pantoprazola od 20 mg na dan ne treba da se prekorači. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primjena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije imala uticaja na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili vrijednost INR (engl. *International Normalised Ratio*). Međutim, bilo je izvještaja o povećanju INR-a i protrombinskog vremena (PT) kod pacijenata na istovremenoj terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom. Povećanja vrijednosti INR i PT mogu dovesti do abnormalnog krvarenja, čak i sa smrtnim ishodom. Pacijenti na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom će možda zahtijevati medicinski nadzor u cilju praćenja eventualnog povećanja vrijednosti INR i PT.

Metotreksat

Kod nekih pacijenata prijavljeno je povećanje vrijednosti metotreksata pri istovremenoj upotrebi velikih doza ovog lijeka (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe. Zbog toga će se u slučajevima, kada se metotreksat primjenjuje u velikoj dozi (npr. terapija karcinoma i psorijaze), možda će biti neophodno razmatranje privremenog obustavljanja terapije pantoprazolom.

Ostala ispitivanja interakcija

Pantoprazol se intenzivno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohroma P450. Dominantan metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, dok drugi metabolički putevi uključuju oksidaciju preko CYP3A4.

Ispitivanja interakcija sa lijekovima koji se metabolišu istim putevima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptiv na bazi kombinacije levonorgestrela i etinilestradiola nisu ukazala na klinički značajne interakcije.

Interakcija pantoprazola sa drugim lijekovima ili jedinjenjima koji se metabolišu istim enzimskim sistemom se ne može isključiti.

Rezultati niza ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol nema uticaja na metabolizam aktivnih supstanci koje se metabolišu sistemom CYP1A2 (kao što su kofein i teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol) i ne utiče na resorpciju digoksina povezanu sa p-glikoproteinom.

Nije bilo interakcija sa istovremeno primijenjenim antacidima.

Takođe su sprovedena ispitivanja interakcija pri istovremenoj primjeni pantoprazola sa antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksisilin). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19, kao što je fluvoksamin, mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazolu. Može se razmotriti smanjenje doze kod pacijenata na dugoročnoj terapiji velikim dozama pantoprazola, ili kod onih sa oštećenom funkcijom jetre.

Induktori CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i preparati na bazi kantariona (*Hypericum perforatum*), mogu smanjiti plazma koncentracije inhibitora protonske pumpe koji se metabolišu ovim enzimskim sistemima.

Interakcija lijeka sa laboratorijskim pretragama

Kod pacijenata koji su primali pantoprazol zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u nekim probirnim pretragama urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrđne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ukazuju da pantoprazol nema malformativno dejstvo kao ni fetoneonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka PantoNor tokom trudnoće.

Dojenje

Podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se pantoprazol izlučuje u mlijeko. Nema dovoljno podataka o ekskreciji pantoprazola u majčino mlijeko, ali je ona zabilježena kod dojilja. Upravo zbog ovoga ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Zbog toga, odluka o tome da li treba nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju lijekom PantoNor, mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom PantoNor za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetna dejstva na plodnost nakon primjene pantoprazola (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek PantoNor nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Mogu se javiti neželjene reakcije, kao što su vrtoglavica i poremećaj vida (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijente kod kojih se ove neželjene reakcije javle treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Pojava neželjenih reakcija se može očekivati kod oko 5% pacijenata. Najčešće prijavljena neželjena reakcija je tromboflebitis na mjestu primjene injekcije. Kod oko 1% pacijenata javile su se dijareja i glavobolja.

U tabeli ispod navedene su neželjene reakcije prijavljene pri primjeni pantoprazola, a koje su

prikazane prema sledećoj klasifikaciji učestalosti:

veoma često ($\geq 1/10$);
 često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
 povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
 rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
 veoma rijetko ($< 1/10000$);
 nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Za sve neželjene reakcije koje su prijavljene tokom postmarketinškog iskustva nije moguće utvrditi njihovu učestalost, pa su stoga one navedene u kategoriji nepoznata učestalost.

Unutar svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. - Tabela prikaz neželjenih reakcija na pantoprazol u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju

| Klasa sistema organa | Učestalost | | | | |
|-----------------------------------|------------|-------------------------|--|--|--|
| | često | povremeno | rijetko | veoma rijetko | nepoznata učestalost |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | | | agranulocitoza | trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija | |
| Poremećaji imunskog sistema | | | preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok) | | |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | | | hiperlipidemija i povećanje nivoa lipida (trigliceridi, holesterol), promjene u tjelesnoj masi | | hiponatremija, hipomagnezija (vidjeti odjeljak 4.4), hipokalcemija ⁽¹⁾ , hipokalemija ⁽¹⁾ |
| Psihijatrijski poremećaji | | poremećaji spavanja | depresija (uz sva pogoršanja) | dezorijentacija (uz sva pogoršanja) | halucinacije, konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanja kod pacijenata sa već prisutnim navedenim simptomima u anamnezi) |
| Poremećaji nervnog sistema | | glavobolja, vrtoglavica | poremećaji čula ukusa | | parestezije |
| Poremećaji oka | | | poremećaj vida/zamućen vid | | |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|---|
| Gastrointestinalni poremećaji | benigni polipi žlijezda na fundusu želuca | dijareja, mučnina/povraćanje, abdominalna distenzija i nadimanje, konstipacija, suva usta, bol i nelagodnost u abdomenu | | | mikroskopski kolitis |
| Hepatobilijarni poremećaji | | povećane vrijednosti enzima jetre (transaminaze, γ -GT) | povećane vrijednosti bilirubina | | hepatocelularno oštećenje, žutuca, hepatocelularna insuficijencija |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | osip/egzantem/erupcije, pruritus | urtikarija, angioedem | | <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, <i>Lyell</i> sindrom (TEN); reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); multififormni eritem, fotosenzitivnost, subakutni kutani eritemski lupus (vidjeti odjeljak 4.4) |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | | fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (vidjeti odjeljak 4.4) | artralgija, mialgija | | spazam mišića ⁽²⁾ |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | | | | | tubulointersticijalni nefritis (TIN) (sa mogućom progresijom do insuficijencije bubrega) |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | | | ginekomastija | | |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | tromboflebitis na mjestu primjene injekcije | astenija, malaksalost i slabost | povišena tjelesna temperatura, periferni edem | | |

¹ hipokalcemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane sa pojavom hipomagnezije (vidjeti odjeljak 4.4)

² mišićni spazam kao posledica disbalansa elektrolita

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka 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 neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik 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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijekova, koji se mogu 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema poznatih simptoma predoziranja kod ljudi.

Sistemska izloženost pantoprazolu u dozi do 240 mg koja je primijenjena intravenski u periodu od 2 minuta je dobro tolerisana.

S obzirom na to da se pantoprazol u velikom obimu vezuje za proteine plazme, ne može se lako ukloniti dijalizom.

U slučaju predoziranja praćenog kliničkim znacima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, ne mogu se dati druge specifične preporuke kod predoziranja pantoprazolom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za poremećaj želudačne kiseline, inhibitori protonske pumpe

ATC kod: A02BC02

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je substituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu putem specifične blokade protonske pumpe parijetalnih ćelija.

Pantoprazol se konvertuje u svoj aktivni oblik u kiseloj sredini parijetalnih ćelija gdje inhibira enzim H⁺/K⁺-ATP-azu, tj završnu fazu produkcije hlorovodonične kiseline u želucu. Step en inhibicije je dozno zavisna i utiče kako na bazalnu tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata, povlačenje simptoma se očekuje kroz dvije nedjelje. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i antagonista H₂ receptora, terapija pantoprazolom uzrokuje smanjenu kiselost želudačnog sadržaja i time proporcionalno povećava lučenje gastina, srazmjerno smanjenoj kiselosti. Povećanje sekrecije gastrina je reverzibilne prirode. Kako se pantoprazol vezuje za enzim distalno u odnosu na nivo ćelijskog receptora, on može inhibirati sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim neurotransmiterima/hormonima (acetilholin, histamin, gastrin). Dejstvo nije zavisno od načina primjene, tj. isto je pri oralnoj ili intravenskoj primjeni lijeka.

Farmakodinamski efekti

Pod uticajem pantoprazola rastu vrijednosti gastrina u stanju gladovanja. Pri kratkotrajnoj primjeni, u većini slučajeva oni ne prelaze gornju granicu normalnog opsega vrijednosti. Kod dugoročne primjene, u većini slučajeva vrijednosti gastrina se udvostručuju. Ipak, do izrazitog povećanja vrijednosti gastrina dolazi samo u izolovanim slučajevima. Posljedično, uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) ćelija želuca kod manjeg broja pacijenata pri dugoročnoj terapiji (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema do sada sprovedenim ispitivanjima formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili karcinoidi želuca otkriveni u eksperimentima na životinjama, (vidjeti odjeljak 5.3), nisu uočeni kod ljudi.

Na osnovu rezultata ispitivanja na životinjama ne može se potpuno isključiti uticaj dugotrajne terapije pantoprazolom (preko godinu dana) na endokrine parametre tireoidne žlijezde.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Opšti farmakokinetički podaci

Farmakokinetika nakon pojedinačne ili ponovljene primjene se ne razlikuje. U doznom opsegu od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna kako nakon oralne tako i nakon intaravenske primjene.

Distribucija

Vezivanje pantoprazola za proteine seruma je oko 98%. Volumen distribucije je oko 0,15 L/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo potpuno metaboliše u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem izoenzima CYP2C19 praćena konjugacijom sulfata, dok drugi metabolički put uključuje oksidaciju izoenzimom CYP3A4.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, dok klirens iznosi oko 0,1 L/h/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za enzime protonske pumpe parijetalnih ćelija, poluvrijeme eliminacije ne korelira sa mnogo dužim vremenom trajanja dejstva (inhibicija sekrecije želudačne kiseline).

Metaboliti pantoprazola se uglavnom eliminišu putem bubrega što predstavlja glavni put ekskrecije (oko 80%), ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol konjugovan sulfatnom grupom. Poluvrijeme eliminacije dominantnog metabolita (oko 1,5 sat) nije mnogo duže od onog za pantoprazol.

Posebne populacije

Slabi metabolizeri

Kod otprilike 3% evropske populacije, javlja se nedostatak funkcionalnog enzima CYP2C19, pa se ova populacija naziva "slabi metabolizeri" (engl. *poor metabolisers*). Kod ovih pacijenata se metabolizam pantoprazola vjerovatno odvija u najvećoj mjeri katalizovan preko izoenzima CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krive koncentracije u plazmi (PIK) bila je oko 6 puta veća kod "slabih metabolizera" u odnosu na pacijente koji imaju funkcionalan izoenzim CYP2C19 ("snažni metabolizeri"). Srednje vrijednosti maksimalnih koncentracija u plazmi bile su povećane za oko 60%. Ovo nema uticaja na doziranje pantoprazola.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Ne preporučuje se smanjenje doze pri primjeni pantoprazola pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme eliminacije pantoprazola je kratko. Samo veoma male količine pantoprazola podliježu dijalizi. Iako je poluvrijeme eliminacije glavnog metabolita umjereno produženo (2-3 sata), ekskrecija je ipak dovoljno brza da ne dolazi do akumulacije.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Iako je kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B po *Child*-u) došlo do produženja poluvremena eliminacije na 7 do 9 sati, a vrijednosti površine ispod krive (PIK) povećane za faktor 5-7, maksimalna serumska koncentracija je samo blago povećana za faktor 1,5 u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Stariji pacijenti

Blago povećanje vrijednosti PIK i C_{max} kod starijih u poređenju sa mlađim ispitanicima takođe nije od kliničkog značaja.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pojedinačnih intravenskih doza od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola djeci uzrasta 2-16 godina nije bilo značajnije povezanosti klirensa pantoprazola i uzrasta ili tjelesne mase. Vrijednosti PIK i volumen distribucije bili su u skladu sa podacima dobijenim kod odraslih pacijenata.

5.3 Pretklinički podaci o bezbjedosti lijeka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lijeka kod ljudi.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenog potencijala kod pacova ustanovljena je pojava pronađene su neuroendokrinih neoplazmi. Dodatno, u prednjem dijelu želuca pacova pronađeni su papilomi skvamoznih ćelija. Mehanizam koji vodi pojavi karcinoida želuca pri primjeni substituisanih benzimidazola pažljivo je istraživan, a dobijeni podaci vode zaključku da je u pitanju sekundarna reakcija na izrazito povećanje vrijednosti gastrina u serumu kod pacova koji su hronično izloženi velikim dozama lijeka. U dvogodišnjoj studiji sprovedenoj na glodarima uočen je povećan broj tumora jetre kako kod pacova tako i kod ženki miševa, što se pripisuje intenzivnom metabolizmu pantoprazola u jetri.

Uočeno je blago povećanje učestalosti neoplazmatskih promjena tireoidne žlijezde u grupi pacova koji su primali najveće doze (200 mg/kg). Pojava ovih neoplazmi povezana je sa promjenama u metabolizmu tiroksina u jetri pacova, a koje su izazvane pantoprazolom. Kako je terapijska doza kod ljudi mala, ne očekuje se pojava štetnih efekata na nivou tireoidne žlijezde.

U peri-postnatalnoj studiji reproduktivne toksičnosti kod pacova namijenjenoj procjeni razvoja kostiju, primijećeni su znaci toksičnosti na potomstvo (smrtnost, manja srednja tjelesna masa, manji srednji porast tjelesne mase i smanjen rast kostiju) kod približno dvostruke kliničke izloženosti čovjeka (C_{max}). Na kraju faze oporavka, parametri na kostima su bili slični po grupama, a tjelesna masa je takođe težila reverzibilnosti nakon perioda oporavka bez lijeka. Povećanje mortaliteta prijavljeno je samo kod mladunaca pacova prije odvajanja (do 21 dan starosti) za koje se procjenjuje da odgovaraju odojčadi do 2 godine starosti. Značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasan. Prethodno peri-postnatalno istraživanje na pacovima sa nešto manjim dozama nije pokazalo štetne efekte pri 3 mg/kg u poređenju sa niskom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji.

Ispitivanjima nisu dobijeni dokazi o mogućim štetnim efektima na plodnost ili pojavu teratogenih efekata.

Kod pacova je ispitivan prolaz lijeka kroz placentu, pri čemu je utvrđeno da se isti povećava u kasnijim fazama gestacije. Posljedično, koncentracija pantoprazola kod fetusa je povećana kratko prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat;
Natrijum-hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se miješati sa drugim lijekovima, osim sa onima navedenim u odjeljku 6.6.

6.3 Rok trajanja

Rok upotrebe neotvorenog lijeka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije i razblaživanja:

Nakon rekonstitucije ili rekonstitucije i razblaživanja fizička i hemijska stabilnost su dokazane u periodu od 12 sati na temperaturi do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, uslovi i vrijeme čuvanja su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Uslovi čuvanja prije otvaranja

Čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja lijeka, vidjeti odjeljak 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa hlorobutil gumenim čepom i aluminijumskom „flip-off“ kapicom.

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 25 staklenih bočica sa praškom za rastvor za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva intermedijerna pakovanja sa po 25 staklenih bočica (ukupno 50 staklenih bočica) ili složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala uputstva za rukovanje lijekom

Rastvor spreman za upotrebu priprema se ubrizgavanjem 10 mL fiziološkog rastvora (rastvora za injekciju/infuziju natrijum-hlorida 9 mg/mL odnosno 0,9%) u bočicu sa praškom. Rastvor dobijen rekonstitucijom je bistar, bezbojan do blago žućkast. Ovaj rastvor se može koristiti direktno ili se može primijeniti nakon razblaživanja upotrebom 100 mL fiziološkog rastvora ili 5% rastvora glukoze (55 mg/mL). Za razblaživanje treba upotrijebiti stakleni ili plastični kontejner.

Nakon rekonstitucije ili rekonstitucije i razblaživanja fizička i hemijska stabilnost su dokazane u periodu od 12 sati na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor treba upotrijebiti odmah.

Lijek PantoNor ne treba rekonstituisati niti miješati sa drugim rastvaračima, osim gore navedenih.

Lijek treba primijeniti intravenskim putem u periodu od 2 do 15 minuta.

Sadržaj bočice je za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka kao i proizvod koji je promijenio izgled (npr. ukoliko se uoči замуćenost ili pojava taloga) treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika, a na osnovu informacija u rezimeu karakteristika lijeka kao sastavnog dijela dozvole za stavljanje lijeka u promet (ZU).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Španija

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (mjesto puštanja lijeka u promet)

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Španija

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina
Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina, Bosna i Hercegovina

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

PantoNor, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju, 1 bočica:
04-07.3-1-8869/23 od 05.11.2025.godine

PantoNor, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju, 50 bočica:
04-07.3-1-8870/23 od 05.11.2025.godine