SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Acipan 40 mg
prašak za rastvor za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 40 mg pantoprazola (kao pantoprazol natrij seskvihidrata).

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.
Bijeli do žućkasti puder.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Acipan je indiciran za primjenu kod odraslih pacijenata za liječenje:

- refluksnog ezofagitisa
- ulkusa želuca i duodenuma
- Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških stanja sa povećanom sekrecijom želučane kiseline.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba dati zdravstveni radnik uz odgovarajući medicinski nadzor.

Intravenska primjena Acipana preporučuje se samo kada oralna primjena nije prikladna. Podaci o intravenskoj primjeni su dostupni samo za period od 7 dana. Čim oralni način liječenja postane moguć, intravenska primjena pantoprazola se mora zaustaviti i započeti za primjenom 40 mg pantoprazola oralno.

Preporučeno doziranje

Ulkus duodenuma, ulkus želuca, refluksni ezofagitis
Preporučena intravenska primjena je jedna bočica Acipana (40 mg pantoprazola) dnevno.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka stanja sa povećanom sekrecijom želučane kiseline
Kod dugotrajnog liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških stanja sa povećanom sekrecijom želučane kiseline pacijenti trebaju početi liječenje sa dnevnom dozom od 80 mg Acipana. Zatim, doza se može postepeno povećavati ili smanjivati na osnovu mjerenja lučenja želučane kiseline. Pri dozama koje su veće od 80 mg dnevno, doza se treba prepoloviti i da se daje dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze iznad 160 mg pantoprazola je moguće, ali ne bi trebalo primjenjivati duže nego što je potrebno za zadovoljavajuću kontrolu lučenja kiseline.

U slučaju kad se zahtijeva brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg Acipana je dovoljna da bi se smanjilo lučenje kiseline do ciljnog nivoa (< 10 mEq/h), što se dešava u roku od jednog sata kod većine pacijenata.

Posebne skupine pacijenata

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Smanjena funkcija jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ne smije se prelaziti dnevna doza pantoprazola od 20 mg pantoprazola (pola bočice od 40 mg pantoprazola) (pogledati dio 4.4).

Smanjena funkcija bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (pogledati dio 5.2).

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (pogledati dio 5.2).

Pedijatrijski pacijenti
Sigurnost i učinkovitost lijeka Acipan 40 mg prašak za rastvor za injekciju kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Stoga se Acipan 40 mg prašak za rastvor za injekciju ne preporučuje za primjenu kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.2, ali se ne mogu sačiniti preporuke o doziranju.

Način primjene
Rastvor se priprema tako da se 10 ml fiziološkog rastvora 9 mg/ml (0.9%) ubrizga u bočicu koja sadrži suhu materiju. Uputstva za pripremu nalaze se u dijelu 6.6. Pripremljeni rastvor se može direktno dati ili se može primjeniti nakon miješanja sa 100 ml rastvora 0.9% (9 mg/ml) natrijum hlorida ili 5% (55 mg/ml) rastvorom glukoze.

Nakon pripreme rastvor se mora iskoristiti unutar 12 sati.

Lijek se daje intravenozno u periodu od 2 minute do 15 minuta.

4.3 Kontraindikacije
- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili bilo koju od pomoćnih supstanci koji su navedeni u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenje i mjere opreza pri upotrebi

Malignitet želuca
Simptomatski odgovor na pantoprazol može da maskira simptome karcinoma želuca i može da odloži postavljanje dijagnoze. U prisustvu bilo kojeg alarmirajućeg simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak tjelesne težine, ponavljano povraćanje, disfagija, povraćanje krvi, anemija ili melena) i kada se sumnja ili kada je prisutan ulkus želuca, potrebno je da se isključi postojanje maligne bolesti želuca.

Ukoliko simptomi potraju, uprkos primjerenom liječenju, potrebno je razmotriti dodatne pretrage.

Smanjena funkcija jetre
Kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre za vrijeme liječenja pantoprazolom enzimi jetre se moraju redovno pratiti i kontrolisati. U slučaju da su enzimi jetre povećani, liječenje se mora obustaviti (pogledati dio 4.2).

Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija apsorpcija je ovisna o kiselom želučanom pH, kao što je atazanavir, jer dolazi do značajnog smanjivanja njegove bioraspoloživosti (pogledati dio 4.5).

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama
Liječenje Acipanom može daovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija koje su prouzrokovane bakterijama kao što su: *Salmonella*, *Campylobacter* ili *Clostridium Difficile.*

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Acipan sadrži natrij
Ovaj medicinski proizvod sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. suštinski je bez natrija.

Hipomagnezemija
Teška hipomagnezemija prijavljena je kod bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe poput pantoprazola tokom perioda liječenja najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije poput umora, tetanija, delirija, konvulzija, omaglice i ventrikularne aritmije, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezemija može izazvati hipokalcemiju i/ili hipokalijemiju (pogledati dio 4.8). Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će se dugotrajno liječiti inibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istovremeno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu prouzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti praćenje nivoa magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tokom liječenja.

Frakture kostiju
Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se uzimaju u visokim dozama i dugotrajno (>1 godina), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zglobova i kičme, posebno kod starijih osoba ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu se pripisati uticaju nekih drugih faktora rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze trebaju primati njegu u skladu sa važećim kliničkim smjernicama i imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Teške kožne neželjene reakcije (SCAR)
Teške kožne neželjene reakcije (SCAR), uključujući eritemu multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili fatalne, zabilježene su kod liječenja pantoprazolom, a učestalost njihovog pojavljivanja je nepoznata (pogledati dio 4.8). Prilikom propisivanja lijeka pacijente treba upozoriti na znakove i simptome i treba ih pažljivo pratiti radi blagovremenog uočavanja pojave kožnih reakcija.

U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na ove reakcije primjenu pantoprazola treba odmah obustaviti i razmotriti uvođenje druge terapije.

Subakutni kutani eritemski lupus (SKEL)
Inhibitori protonske pumpe su udruženi sa vrlo rijetkim slučajevima SKEL. Ako se lezije jave, naročito na dijelovima kože izloženim suncu i ako su praćene sa artralgijom, potrebno je da se pacijent što prije javi ljekaru, koji će da razmotri prekid liječenja sa Acipanom. Nakon prethodnog liječenja sa inhibitorima protonske pumpe može da se poveća rizik od SKEL sa bilo kojim drugim inhibitorom protonske pumpe.

Uticaj na laboratorijske testove
Povećana vrijednost Hromogranina A (CgA) može da utiče na analize neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjeglo ovo međudjelovanje, liječenje sa Acipanom bi se trebalo prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (pogledati dio 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina ne vrate na referentne vrijednost nakon početog mjerenja, mjerenja je potrebno ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja sa inhibitorima protonske pumpe.

4.5 Interakcije sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Lijekovi sa ovisnom pH apsorpcijom
Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija bioraspoloživost zavisi od želučanog pH, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i dugih lijekova kao što je erlotinib.

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Inhibitori HIV proteaza
Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze čija apsorpcija zavisi od pH, kao što je atazanavir, se ne preporučuje zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (pogledati dio 4.4).
Ako se kombinacija inhibitora HIV proteaze sa inhibitorima protonske pumpe procijeni za neophodnu, potreban je pažljiv klinički nadzor (npr. pojava virusa). Doza pantoprazola od 20 mg dnevno se ne bi trebala prekoračiti. Može biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Istovremena primjena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR-a. Međutim, postoje izvještaji o povišenom INR-u i protrombinskom vremenu kod pacijenata koji su istovremeno dobijali inhibitore protonske pumpe sa varfarinom ili fenprokumonom. Produžen INR i protrombinsko vrijeme mogu dovesti do abnormalnog krvarenja, čak i smrtnog ishoda. Pacijente koji se liječe sa kombinacijom ovih lijekova potrebno je pratiti zbog povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat
Zabilježeno je da istovremena primjena visokih doza metreksata (npr. 300 mg) sa inhibitorima protonske pumpe može povećati serumske razine metotreksata kod nekih pacijenata. Zbog toga, u stanjima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, npr. kod malignih bolesti i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja sa pantoprazolom.

Druga ispitivanja interakcija
Pantoprazol se opsežno metabolizira u jetri pomoću enzimskog sistema citokrom P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

Nisu opažene klinički značajne interakcije u istraživanjima interakcija sa lijekovima koji se također metaboliziraju ovim putevima kao što su: karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etilenestradiol.

Interakcije pantoprazola sa ostalim medicinskim lijekovima ili jedinjenjima, koji se metabolišu upotrebom istog enzimskog sistema, ne mogu se isključiti.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utiče 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 prilikom istovremene upotrebe antacida.

Ispitivanja interakcija su također provedena kod istovremene primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19
Inhibitori CYP2C19 kao što je fluvoksamin mogu da povećaju sistemsku izloženost pantoprazolu. Može se razmotriti smanjenje doze za pacijente na dugotrajnom liječenju sa visokim dozama pantoprazola ili kod onih sa oštećenjem jetre.

Induktori enzima koji djeluju na CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin i kantarion (Hypericum perforatum), mogu da smanje koncentracije inhibitora protonske pumpe u plazmi, jer se metabolišu putem istih enzimskih sistema.

Interakcije sa laboratorijskim analizama

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Zabilježeni su lažno pozitivni rezultati kod nekih analiza urina radi utvrđivanja prisustva tetrahidrokanabinola (TCH) kod pacijenata koji su uzimali pantoprazol. Treba razmotriti primjenu alternativne metode za potvrdu pozitivnih rezultata.

4.6 Trudnoća,dojenje i plodnost

Trudnoća
Umjerna količina podataka kod trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) ukazuju da nema nastanka malformacija ili fetoneonatalne toksičnosti pantoparzola.
Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3)
Kao mjera opreza, poželjno je da se izbjegava upotreba Acipana za vrijeme trudnoće.

Dojenje
Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u mlijeku.
Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko, ali je prijavljeno izlučivanje u majčinom mlijeku. Ne može se isključiti rizik za novorođenče ili dojenče. Zbog toga, odluku o prekidu dojenja ili prekidu liječenja sa Acipanom treba uzeti u obzir, razmatrajući korist od dojenja za dijete ili korist od liječenja za majku.

Plodnost
U studijama na životinjama ne postoje dokazi o oštećenju plodnosti nakon primjene pantoprazola (pogledati dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pantoprazol nema ili ima sasvim zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja sa mašinama.

Mogu se javiti neželjena dejstva poput omaglice i poremećaja vida (pogledati dio 4.8). U takvim slučajevima, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti neželjena dejstva.

U donjoj tabeli navedena su neželjena dejstva prijavljivana kod pantoprazola, koja su rangirana prema sljedećoj klasifikaciji učestalosti: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100, <1/10), manje često (≥1/1000, <1/100), rijetko (≥1/10000, <1/1000), vrlo rijetko (<1/10000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Svim neželjenim dejstvima prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost, te su takva neželjena dejstva navedena pod "nepoznata" učestalost.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su poredana u padajućem nizu prema stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjena dejstva s pantoprazolom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost Klasa organskog sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji			Preosjetljivost		

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

imunološkog sistema			(uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiperlipidemije i povećanja masnoća (triglicerida, holesterola); promjene težine		Hiponatremija, hipomagnezemija (pogledati dio 4.4), hipokalcemija(1) hipokalijemija(1)
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji sna	Depresija (i pogoršanje iste)	Dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	Halucinacije, konfuzija (posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, omaglica	Poremećaji okusa		Parestezija
Poremećaji oka			Smetnje vida / zamućen vid		
Poremećaji probavnog sistema	Glandularni polipi (benigni)	Dijareja, mučnina / povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija; suhoća usta; bol i nelagoda u abdomenu			
Poremećaji jetre i žučnih puteva		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	Povišenje bilirubina		Oštećenje jetre; žutica; zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Izbijanje osipa / egzantema; pruritus	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN), reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), eritema multiforme; fotosenzitivnost, subakutni kutani eritemski lupus (pogledati dio 4.4)
Poremećaji mišićno-		Fraktura kuka,	Artralgija, mijalgija		Mišićni spazam(2)

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

koštanog i vezivnog tkiva		zapešća i kičme (pogledati dio 4.4)			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijski nefritis (sa mogućom progresijom do bubrežne insuficijencije)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	Tromboflebitis na mjestu davanja injekcije	Astenija, umor i opće loše stanje	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

[1] Hipokalcijemija i hipokalijemija mogu biti povezane sa pojavom hipomagnezijemoje (pogledati dio 4.4)

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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 neželjena dejstva 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, 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 Mlađenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje
Simptomi predoziranja kod ljudi nisu poznati.

Sistemsko izlaganje do 240 mg pantoprazola koji je primjenjen intravenski, tokom 2 minute, se dobro podnosilo.

S obzirom da se pantoprazol u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme, ne podliježe dijalizi.

Uz simptomatsko i suportivno liječenje, ne postoje posebne preporuke za liječenje, u slučaju predoziranja sa kliničkim znakovima intoksikacije.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike
Farmakoterapijska grupa: Inhibitori protonske pumpe
ATC: A02BC02

Mehanizam dejstva

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji sprečava lučenje hlorovodonične kiseline u želucu blokadom protonske pumpe parijetalnih ćelija.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselom okruženju u parijetalnim ćelijama želuca, gdje se vezuje za enzimski sistem H^+, K^+-ATPazu i gdje sprečava završni stadij u stvaranju hlorovodonične kiseline. Inhibicija je dozno ovisna i utiče na obje, bazalnu i stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata, prestanak simptoma se postiže nakon 2 sedmice. Kao i sa drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H_2 receptora, liječenje sa pantoprazolom smanjuje kiselost u želucu i zbog toga na proporcionalan način povećava gastrin. Porast koncentracije gastrina je reverzibilan. S obzirom da se pantoprazol vezuje distalno od nivoa ćelijskog receptora, može da utiče na sekreciju želučane kiseline neovisno o stimulaciji sa drugim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Učinak je isti bilo da se lijek primjenjuje intravenski ili oralno.

Farmakodinamička djelovanja
Vrijednosti gastrina natašte rastu za vrijeme liječenja pantoprazolom. Pri kratkotrajnoj primjeni one u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normalnih vrijednosti. Tokom dugotrajnog liječenja nivoi gastrina se udvostručavaju u većini slučajeva. Ipak, do izrazitog porasta dolazi samo u izoliranim slučajevima. Kao posljedica, kod manjeg broja dugotrajno liječenih bolesnika opaženo je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema dosadašnjim istraživanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipične hiperplazije) ili karcinoida želuca, kakvi su otkriveni u eksperimentima na životinjama (pogledati dio 5.3), nije opaženo kod ljudi.

Uticaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (dužeg od godine dana) na endokrine parametre štitnjače, prema rezultatima ispitivanja na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti.

Za vrijeme liječenja sa antisekretornim lijekovima, gastrin u serumu se povećava kao odgovor na smanjenje sekrecije želučane kiseline. Takođe, CgA se povećava zbog smanjene želučane kiselosti. Povećana CgA koncentracija može da djeluje na pretrage za neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni dokazi pokazuju da bi se inhibitori protonske pumpe trebali obustaviti u primjeni između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja koncentracije CgA. Ovo se radi da se omogući koncentraciji CgA koja bi mogla biti lažno povišena nakon liječenja sa IPP da se vrati u referentne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Opšta farmakokinetika
Farmakokinetika pantoprazola se ne razlikuje nakon pojedinačne ili ponavljane primjene. U doznom opsegu od 10 mg do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je skoro linearna poslije i oralne i intarvenske primjene.

Biotransformacija
Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Ostali metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija
Poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulje od onog pantoprazola.

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Karakteristike kod posebnih skupina pacijenata

Slabi metabolizeri
Oko 3% Evropljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo sporim metabolizatorima. Kod tih pojedinaca se metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon davanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) je bila otprilike 6 puta veća kod sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi se povećavaju za oko 60%. Ti nalazi nemaju nikakvog utjecaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje bubrega
Pri primjeni pantoprazola ne preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih osoba, poluživot pantoprazola je kratak. Samo vrlo male količine pantoprazola se dijaliziraju. Mada glavni metabolit ima umjereno odložen poluživot (2 do 3 sata), njegovo izlučivanje je i dalje brzo i zbog toga nema nakupljanja.

Oštećenje jetre
Mada je kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema Childu) polu život izlučivanja povećan na 7 do 9 sati i AUC vrijednosti su povećane za faktor 5 do 7, maksimalne serumske koncentracije se blago povećavaju za faktor 1.5 u poređenju sa zdravim osobama.

Starija populacija
Uočen je blagi porast vrijednosti AUCa i C_{max} kod starijih volontera u poređenju sa mlađim, mada ovo povećanje 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 ili težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene
Pretklinički podaci nisu otkrili posebnu štetnost po ljude na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj sigurnosti, ponavljanim dozama toksičnosti i genotoksičnosti.

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti kod pacova su otkrivene neuroendokrine neoplazme. Takođe, u kardiji želuca pacova su pronađene skvamozne ćelije papiloma. Mehanizam koji dovodi do formiranja karcinoida želuca sa supstituisanim benzimidazolima je pažljivo proučen i dozvoljava se zaključak da je razlog sekundarna reakcija na obimno povećan nivo serumskog gastrina koji se javlja za vrijeme hroničnog dugotrajnog liječenja kod pacova. U dvogodišnjem ispitivanju pacova i ženki miševa, utvrđen je povećan broj tumora jetre. Vjeruje se da je ovo rezultat intenzivnog metabolizma pantoprazola u jetri.
Uočen je blagi porast neoplastičnih promjena u štitnoj žlijezdi kod pacova koji su primali najviše doze (200 mg/kg). Pojava tih neoplazmi je povezana sa promjenama koje indukuje pantoprazol pri razgradnji tiroksina u jetri pacova. S obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, ne očekuje se štetni učinak na štitnu žlijezdu.

U peri-postnatalnom reproduktivnom ispitivanju, koje je za cilj imalo procjenu razvoja kostiju, uočeni su znakovi toksičnosti po potomstvo (mortalitet, manja srednja tjelesna težina, manji srednji dobitak tjelesne težine i smanjen rast kostiju) pri izloženosti (Cmax) koja je otprilike 2x veća od kliničke izloženosti ljudi. Do kraja faze oporavka parametri kostiju su bili slični u svim grupama, a tjelesna težina je također imala trend reverzibilnosti nakon perioda oporavka bez lijekova. Povećana smrtnost prijavljena je samo kod mladunčadi pacova u dobi prije prestanka sisanja (starosti do 21 dan) za koju se procjenjuje da odgovara dojenčadi do 2 godine starosti. Relevantnost ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasna. U

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju na pacovima sa malo nižim dozama nisu zabilježena štetna dejstva pri dozi od 3 mg/kg u odnosu na nisku dozu od 5 mg/kg u ovom ispitivanju.

Istraživanjima nisu otkriveni nikakvi dokazi koji bi upućivali na smanjenje plodnosti ili teratogeni učinak.

Prodiranje kroz placentu je ispitano kod pacova i pronađeno je da se povećava sa napredovanjem gestacije. Kao rezultat toga, koncentracija pantoprazola u fetusu je povećana neposredno prije rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci
Ovaj lijek ne sadrži ostale pomoćne supstance.

6.2 Inkompatibilnosti
Ovaj lijek se ne bi trebao miješati s drugim lijekovima, izuzev onih koji su navedeni u dijelu 6.6.

6.3 Rok trajanja
Neotvorena bočica: 18 mjeseci.
Nakon pripremanja rastvora ili pripremanja i razrjeđenja rastvora, hemijska i fizička stabilnost za upotrebu je pokazana tokom 12 sati na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološkog stajališta, lijek bi se trebao odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja tokom primjene su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.
Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.
Bočicu čuvati u kartonskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Za uslove čuvanja pripremljenog i razrijeđenog lijeka pogledaj dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja spremnika
Bočice bezbojnog stakla tipa I, zatvorene crvenim gumenim čepom i zapečaćene aluminijskim poklopcem sa 40 mg praška za rastvor za injekciju.

Pakovanje: 1 bočica u kartonskoj kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje
Gotov rastvor za upotrebu se priprema sa 10 ml 0,9% (9 mg/ml) fiziološkog rastvora u bočici koja sadrži suhu materiju. Nakon pripremanja lijek izgleda kao bistri žućkasti rastvor. Pripremljeni rastvor se može dati direktno ili se može primjeniti nakon miješanja sa 100 ml 0.9% fiziološkog rastvora (9 mg/ml) ili sa 5% rastvorom glukoze (55 mg/ml) za injekcije.
Za rastvaranje je potrebno koristiti staklene ili plastične spremnike.

Nakon pripreme, ili pripreme i razrjeđivanja, hemijska i fizička stabilnost je dokazana za 12 sati na temperaturi od 25°C.
Sa mikrobiološkog stajališta, lijek bi se trebao odmah upotrijebiti.

Acipan prašak za rastvor za injekciju se ne bi trebao pripremati ili miješati sa drugim rastvorima, osim onih koja su već navedena.

Lijek treba primjeniti intravenski tokom 2 do 15 minuta.

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Sadržaj bočice je samo za jednu upotrebu. Bilo koji dio lijeka koji preostane u bočici ili se jave vidljive promjene (npr zamućenje ili talog) treba se odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja
ZU – Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Sandoz d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Acipan 40mg prašak za rastvor za injekciju, 1 bočica sa praškom za rastvor za injekciju u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-7872/22 od 21.03.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA
21.03.2024. godine

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.