SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

PANTOPRAZOL STADA, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: *pantoprazol*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 40 mg pantoprazola, što odgovara 45,1 mg pantoprazol-natrijum seskvihidrata.

Ovaj lijek sadrži zanemarljive količine natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.
Bijeli ili skoro bijeli porozni ,,kolač" ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije:

- *refluksni ezofagitis;*
- *ulkus želuca i duodenuma;*
- *Zollinger-Ellison*ov sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije.

4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba da primjenjuje zdravstveni radnik pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena lijeka PANTOPRAZOL STADA preporučuje se samo ukoliko peroralna primjena nije moguća. Dostupni su podaci o intravenskoj primjeni za period od 7 dana. Zbog toga, odmah čim je moguće, intravensku terapiju lijekom PANTOPRAZOL STADA treba obustaviti i zamijeniti lijekom PANTOPRAZOL STADA, 40 mg, za peroralnu upotrebu.

Doziranje

Ulkus želuca i duodenuma, refluksni ezofagitis
Preporučena intravenska doza je jedna bočica lijeka PANTOPRAZOL STADA (40 mg pantoprazola), dnevno.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije
Za dugotrajno liječenje *Zollinger-Ellisonovog* sindroma i drugih stanja patološke hipersekrecije, terapiju treba započeti sa 80 mg lijeka PANTOPRAZOL STADA dnevno. Nakon toga, doza se prema potrebi može titrirati u vidu povećanja ili smanjenja, zavisno od dobijenih rezultata mjerenja sekrecije želudačne kiseline. Doze veće od 80 mg dnevno treba podijeliti i davati dva puta dnevno. Moguće je privremeno povećanje doze iznad 160 mg pantoprazola, ali ovo ne treba praktikovati duže nego što je potrebno, kako bi se postigla odgovarajuća kontrola želudačne kiseline.
U slučaju da je potrebna brza kontrola želudačne kiseline, kod većine pacijenata dovoljna je početna doza od 2 x 80 mg lijeka PANTOPRAZOL STADA za postizanje smanjenja sekrecije kiseline u željenom rasponu u toku jednog sata (<10 mEq/h).

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti starije životne dobi
Kod pacijenata starije životne dobi nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

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

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

Pedijatrijska populacija
Bezbjednost i efikasnost primjene lijeka PANTOPRAZOL STADA kod djece mlađe od 18 godina, nije utvrđena. Zbog toga, lijek PANTOPRAZOL STADA 40 mg, prašak za rastvor za injekciju se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina.

Trenutno dostupni podaci su opisani u odjeljku 5.2, ali preporuke o doziranju se ne mogu zaključiti iz navedenih informacija.

Način primjene

Rastvor spreman za upotrebu priprema se ubrizgavanjem 10 ml fiziološkog rastvora (0,9% natrijum-hlorid [9 mg/ml], rastvor za injekciju). Za instrukcije o pripremi rastvora vidjeti odjeljak 6.6. Pripremljen rastvor može biti primijenjen direktno ili nakon miješanja sa 100 ml fiziološkog rastvora (0,9% natrijum-hlorid [9 mg/ml]) ili 5% rastvorom glukoze (55 mg/ml), rastvor za injekciju.

Pripremljeni rastvor se mora upotrijebiti u roku od 12 sati.

Lijek treba primijeniti intravenski tokom 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 lijeka

Malignitet želuca
Simptomatski odgovor na primjenu pantoprazola može maskirati simptome pojave maligniteta želuca i može odložiti postavljanje dijagnoze. Kod pojave bilo kog upozoravajućeg simptoma (npr. značajan, nenamjeran gubitak tjelesne mase, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada je gastrični ulkus suspektan ili prisutan, potrebno je isključiti malignitet.

Ako se i pored odgovarajuće terapije simptomi ne povlače, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, potrebno je redovno pratiti vrijednosti enzima jetre u toku terapije lijekom PANTOPRAZOL STADA. U slučaju povećanja vrijednosti enzima jetre, ovu terapiju treba prekinuti (vidjeti odjeljak 4.2).

Istovremena primjena inhibitora HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola i inhibitora HIV proteaze čija je resorpcija zavisna od pH želudačnog sadržaja, kao što je atazanavir, a uslijed značajnog smanjenja bioraspoloživosti (vidjeti odjeljak 4.5).

Gastrointestinalne bakterijske infekcije
Terapija lijekom PANTOPRAZOL STADA može dovesti do povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija prouzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

Hipomagnezijemija
Težak oblik hipomagnezijemije je prijavljen kod pacijenata liječenih inhibitorima protonske pumpe (IPP), kao što je pantoprazol, u periodu od najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva tokom godinu dana. Ozbiljne manifestacije *hipomagnezijemije* kao što su umor, grčevi, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, u početku mogu biti prikriveni i zato se mogu lako previdjeti. Kod većine ovih pacijenata, hipomagnezijemija se može korigovati nadoknadom magnezijuma i prekidom terapije inhibitorima protonske pumpe.

Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorom protonske pumpe ili za pacijente koji su istovremeno na terapiji digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), ljekar mora razmotriti određivanje koncentracije magnezijuma u krvi prije započinjanja terapije i periodično u toku same terapije inhibitorima protonske pumpe.

Frakture kostiju
Inhibitori protonske pumpe, posebno kada se primjenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (duže od 1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, naročito kod pacijenata starije dobi ili u prisustvu drugih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od frakture za 10 do 40%. Ovo povećanje djelimično može biti posljedica drugih faktora rizika. Pacijenti sa povećanim rizikom od osteoporoze zahtijevaju posebnu njegu, u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbjeđenje odgovarajućeg unosa vitamina D i kalcijuma.

Subakutni kožni eritematozni lupus (engl. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, SCLE)
Primjena inhibitora protonske pumpe je povezana sa veoma rijetkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, posebno na djelovima kože izloženim sunčevom zračenju, i ukoliko su praćene artralgijom, pacijent treba što prije da se obrati ljekaru, koji treba da razmotri prekid terapije lijekom PANTOPRAZOL STADA. Pojava SCLE nakon terapije jednim inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE pri terapiji drugim lijekom iz ove grupe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima
Povećanje koncentracije hromogranina A (CgA) može da utiče na ispitivanje prisustva neuroendokrinih tumora. Kako bi se izbjegla ova interferencija, terapiju lijekom PANTOPRAZOL STADA treba obustaviti najmanje 5 dana prije određivanja vrijednosti CgA (vidjeti odjeljak 5.1). Ako se nakon određivanja koncentracije CgA i gastrina ne vrate na referentne vrijednosti, potrebno je ponoviti analizu 14 dana nakon prestanka primjene inhibitora protonske pumpe.

Natrijum
Ovaj lijek sadrži zanemarljive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Lijekovi čija je farmakokinetika zavisna od pH vrijednosti želudačnog sadržaja
Uslijed izražene i dugotrajne inhibicije lučenja želudačne kiseline, pantoprazol može smanjiti resorpciju lijekova čija je bioraspoloživost zavisna od pH vrijednosti želudačnog sadržaja, npr. neki azolni antimikotici kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i ostali lijekovi kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola i inhibitora HIV proteaze čija je resorpcija zavisna od pH vrijednosti želudačnog sadržaja, kao što je atazanavir, a usljed 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 dnevno se ne treba prekoračiti. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Istovremena primjena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom ne utiče na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili vrijednosti INR (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Međutim, prijavljeno je nekoliko slučajeva povećanja vrijednosti INR i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su primali inhibitore protonske pumpe istovremeno sa varfarinom ili fenprokumonom. Povećane vrijednosti INR ili protrombinskog vremena mogu dovesti do neuobičajenog krvarenja, čak i sa smrtnim ishodom. Za pacijente na terapiji

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom će možda biti potreban medicinski nadzor u cilju praćenja eventualnog povećanja vrijednosti INR i protrombinskog vremena.

Metotreksat
Pri istovremenoj primjeni velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe, kod nekih pacijenata može se povećati vrijednost metotreksata. Prema tome, kod pacijenata kod kojih se primjenjuju velike doze metotreksata, na primjer kod terapije karcinoma i psorijaze, trebalo bi uzeti u obzir privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcije
Pantoprazol se intenzivno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 a drugi metabolički putevi uključuju oksidaciju uz pomoć CYP3A4.

Studije interakcije sa lijekovima koji se takođe metabolišu ovim putevima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonogestrel i etinilestradiol nisu pokazale klinički značajne interakcije.

Ne mogu se isključiti interakcije pantoprazola sa drugim lijekovima ili jedinjenjima, koji se metabolišu putem istog enzimskog sistema.

Rezultati opsežnih studija interakcija pokazali su da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje metaboliše CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol) ili da ne remeti resorpciju digoksina povezanu sa p-glikoproteinom.

Nema interakcije tokom istovremene upotrebe sa antacidima.

Takođe su sprovedene studije interakcije kada je pantoprazol bio istovremeno primijenjen sa pojedinim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Lijekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19 kao što je fluvoksamin mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazola. Treba razmotriti smanjenje doze kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji velikim dozama pantoprazolom ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Induktori CYP2C19 i CYP3A4 enzima kao što su rifampicin i kantarion (*Hypericum perforatum*) mogu smanjiti koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi koji se metabolišu ovim enzimskim sistemom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ograničeni podaci kod trudnica (između 300-100 ishoda trudnoće) ukazuju da pantoprazol nema malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost.

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

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

Dojenje
Studije na životinjama su pokazale da se pantoprazol izlučuje u mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u humano mlijeko, ali postoji izveštaj o prelasku u mlijeko kod žena. Zbog ovoga se ne može isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Odluku o tome da li treba nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju lijekom PANTOPRAZOL STADA treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom PANTOPRAZOL STADA za majku.

Plodnost
U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o smanjenoj plodnosti nakon primjene pantoprazola (vidjeti odjeljak 5.3).

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primjena pantoprazola nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Mogu se javiti neželjene reakcije, kao što su vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti odjeljak 4.8). U slučaju pojave ovih neželjenih reakcija, pacijenti ne treba da upravljaju motornim vozilom i rukuju mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Kod približno 5% pacijenata može se očekivati neželjena reakcija na lijek.

U tabeli u nastavku prikazane su neželjene reakcije na pantoprazol prema sljedećoj klasifikaciji učestalosti: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1.000 do < 1/100); rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); veoma rijetko (< 1/10.000); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Za sve neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu, nije moguće primijeniti definisanu učestalost ispoljavanja, te su zato ove reakcije svrstane u kolonu nepoznate učestalosti.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela: neželjene reakcije na pantoprazol u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju.

Učestalost Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hiperlipidemije i povećanje koncentracije lipida (trigliceridi, holesterol), promjene u tjelesnoj masi		Hiponatrijemija, hipomagnezijemija (vidjeti odjeljak 4.4), hipokalcemija[(1)], hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaj spavanja	Depresija (uz sva pogoršanja)	Dezorijentacija (uz sva pogoršanja)	Halucinacije, konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje kod pacijenata sa već prisutnim navedenim simptomima)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica	Poremećaj čula okusa		Parestezija

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

Poremećaji oka			Poremećaji vida (zamućen vid)		
Gastrointestinalni poremećaji	Benigni polipi žlijezda na fundusu želuca	Dijareja, mučnina/povraćanje, nadimanje i gasovi, konstipacija, suva usta, bol i nelagodnost u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni premećaji		Povećanje vrijednosti enzima jetre (transaminaze, gama-GT)	Povećanje vrijednosti bilirubina		Hepatocelularno oštećenje, žutica, hepatocelularna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip/egzantem/ erupcije, pruritis	Urtikarija, angioedem		*Stevens-Johnsonov* sindrom, *Lyellov* sindrom, eritema multiforme, fotosenzitivnost, subakutni kožni eritematozni lupus (vidjeti odjeljak 4.4), reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (vidjeti odjeljak 4.4)	Artralgija, mijalgija		Mišićni spazam[(2)]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					Tubulointersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom do insuficijencije bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Tromboflebitis na mjestu primjene lijeka	Astenija, malaksalost i slabost	Povišena tjelesna temperatura, periferni edem		

[1] Hipokalcemija može biti povezana sa hipomagnezijemijom.
[2] Mišićni spazam je posljedica elektrolitnog disbalansa.

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka

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

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata 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 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 Mlađenovića 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 dozi do 240 mg primijenjene intravenski tokom 2 minuta dobro je tolerisana.
Obzirom na to da se pantoprazol u velikom procentu vezuje za proteine plazme, ne može se lako ukloniti dijalizom.
U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, ne mogu se dati druge specifične preporuke kod predoziranja pantoprazolom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za poremećaje aciditeta, Inhibitori protonske pumpe

ATK šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva
Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu putem specifične blokade protonskih pumpi parijetalnih ćelija.

Pantoprazol prelazi u aktivnu formu u kiseloj sredini parijetalnih ćelija gdje vrši inhibiciju enzima H^+, K^+-ATP-aze, odnosno, završnu fazu produkcije hlorovodonične kiseline u želucu. Stepen inhibicije je dozno zavisan i utiče kako na bazalnu, tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata povlačenje simptoma se očekuje kroz 2 nedjelje. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i antagonista H_2 receptora, terapija pantoprazolom uzrokuje smanjenu kiselost želudačnog sadržaja i time proporcionalno povećava sekreciju gastrina, srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje sekrecije gastrina je reverzibilno. Kada se pantoprazol veže za enzim distalno u odnosu na nivo ćelijskog receptora, to može uticati na sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije drugim materijama (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Efekat je isti bilo da se lijek daje peroralno ili intravenski.

Farmakodinamsko dejstvo
Pod uticajem pantoprazola rastu vrijednosti gastrina u stanju gladovanja. Kod kratkotrajne primjene, u većini slučajeva one ne prelaze gornju graničnu vrijednost. Kod dugotrajne primjene, vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Međutim, izraziti porast vrijednosti gastrina, javlja se samo u izolovanim slučajevima. Posljedično, uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) ćelija kod manjeg broja pacijenata tokom dugotrajne terapije (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Ipak, prema do sada sprovedenim ispitivanjima formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili karcinoidi želuca otkriveni u ekperimentima na životinjama (vidjeti odjeljak 5.3), nisu uočeni kod ljudi.

Prema rezultatima studija na životinjama ne može se potpuno isključiti uticaj dugotrajne terapije pantoprazolom (preko godinu dana) na endokrine parametre tireoidne žlijezde.
Tokom terapije antisekretornim lijekovima, kao odgovor na smanjeno lučenje hlorovodonične kiseline, dolazi do povećanja vrijednosti gastrina u serumu. Takođe, dolazi do povećanja vrijednosti CgA uslijed smanjenja kiselosti želudačnog sadržaja. Povećane vrijednosti CgA mogu uticati na laboratorijska ispitivanja u cilju postavljanja dijagnoze neuroendokrinih tumora.

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

Dostupni publikovani podaci ukazuju da primjenu inhibitora protonske pumpe treba obustaviti između 5 dana i 2 nedjelje prije planiranog mjerenja vrijednosti CgA, a kako bi se eventualno lažno povećanje vrijednosti CgA, uzrokovano primjenom inhibitora protonske pumpe, vratilo u okvir referentnih vrijednosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšti farmakokinetički podaci
Farmakokinetička svojstva pantoprazola se ne razlikuju nakon pojedinačne ili ponovljene primjene. U rasponu doze od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je praktično linearna i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Distribucija
Vezivanje pantoprazola za proteine plazme je otprilike 98%. Volumen distribucije je otprilike 0,15 l/kg.

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

Eliminacija
Terminalno poluvrijeme eliminacije je otprilike 1 sat, a klirens je otprilike 0,1 l/sat/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja za protonsku pumpu parijetalnih ćelija, poluvrijeme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim trajanjem dejstva (inhibicija sekrecije želudačne kiseline).

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

Posebne populacije

Slabi metabolizeri
Kod približno 3% evropske populacije, javlja se nedostatak funkcionalnog enzima CYP2C19, pa se ova populacija naziva ˝slabi metabolizeri˝ (engl. *poor metabolisers*). Kod tih pacijenata se metabolizam pantoprazola vjerovatno odvija preko izoenzima CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze od 40 mg pantoprazola srednja vrijednost površine ispod krive koncentracije u plazmi je bila približno 6 puta veća kod ˝slabih metabolizera˝ nego kod pacijenata koji imaju funkcionalan izoenzim CYP2C19 (˝snažni metabolizeri˝). Srednje vrijednosti maksimalnih koncentracija u plazmi su povećane za otprilike 60%. Ovi nalazi nemaju uticaj na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se smanjenje doze pantoprazola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih pacijenata, 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.

Oštećenje funkcije jetre
Iako je kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema *Childu*) došlo do produženja poluvremena eliminacije na 7 do 9 sati, a vrijednosti površine ispod krive (PIK) povećane za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu je samo neznatno povećana uz faktor 1,5 u odnosu na zdrave osobe.

Pacijenti starije životne dobi
Blago povećanje vrijednosti PIK i C_{max} kod starijih u poređenju sa mlađim osobama, takođe nije od kliničkog značaja.

Pedijatrijska populacija

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

Nakon primjene pojedinačnih intravenskih doza pantoprazola od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola kod djece uzrasta od 2 do 16 godina, nije bilo značajnije povezanosti između 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 bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbjednosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

Tokom dvogodišnjeg ispitivanja karcinogenosti na pacovima, pronađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u prednjem dijelu želuca pacova pronađene su skvamozne papilomatozne ćelije. Pažljivo je ispitan mehanizam, koji putem supstituisanih benzimidazola dovodi do formiranja gastričnih karcinoida, i može se zaključiti da je to sekundarna reakcija na izrazito povećanje koncentracije gastrina u serumu, koje se javlja kod pacova tokom hronične terapije velikim dozama. Tokom dvogodišnjeg ispitivanja na glodarima zapažen je povećan broj tumora jetre kod pacova i ženki miševa, što se pripisuje intenzivnom metabolizmu pantoprazola u jetri.

U grupi pacova koji su primali najveće doze (200 mg/kg) uočeno je blago povećanje učestalosti neoplazmatskih promjena tireoidne žlijezde. Pojava ovih neoplazmi se povezuje sa promjenama u metabolizmu tiroksina u jetri pacova pod dejstvom pantoprazola. Kako je terapijska doza kod ljudi mala, ne očekuje se pojava štetnih uticaja na 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 dojenčadi 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 uticaje pri 3 mg/kg u poređenju sa niskom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji.

Ispitivanja nisu pokazala uticaj na plodnost, niti teratogene uticaje.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat;
Natrijum-hidroksid (za prilagođavanje pH rastvora).

6.2. Inkompatibilnost

Lijek PANTOPRAZOL STADA se ne smije miješati ni sa jednim drugim rastvaračem osim navedenih u odjeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog lijeka: 2 godine.
Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena 24 sata na temperaturi do 25°C.
Sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek se mora odmah upotrijebiti.
Ukoliko se pripremljen rastvor ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uslove čuvanja je odgovoran korisnik.

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog lijeka:
Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uslovi čuvanja nakon rekonstitucije:
Čuvati na temperaturi do 25°C, maksimalno 24h.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje lijeka PANTOPRAZOL STADA je staklena bočica tip I sa gumenim čepom, aluminijumskim zatvaračem i *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica od 10 ml i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Rastvor za injekciju za intravensku upotrebu se priprema ubrizgavanjem 10 ml fiziološkog rastvora (0,9% natrijum-hlorid [9 mg/ml], rastvor za infuziju) u bočicu koja sadrži prašak. Rekonstituisani rastvor mora biti bistar i žućkast. Ovako pripremljen rastvor može se upotrijebiti direktno ili nakon daljeg razblaživanja sa 100 ml fiziološkog rastvora (0,9% natrijum-hlorid [9 mg/ml], rastvor za infuziju) ili sa 100 ml 5% rastvorom glukoze (55 mg/ml, rastvor za infuziju). Za razblaživanje koristiti stakleni ili plastični kontejner.

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena 24 sata na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Lijek PANTOPRAZOL STADA se ne smije miješati ni sa jednim drugim rastvaračem osim gore navedenih.

Pripremljeni rastvor bi trebalo primijeniti intravenski tokom 2 do 15 minuta.

Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu upotrebu. Zaostali sadržaj iz bočice ili lijek promijenjenog izgleda (na primjer ako se uoči zamućenost ili taloženje) treba odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja serije lijeka u promet)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel,
Njemačka

Stada Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Vienna,
Austria

Quercus Labo
Wijmenstraat 21P
9030 Mariakerke
Belgija

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb
Banja Luka, BiH

8.BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:
04-07.3-1-7195/22 od 22.08.2024. godine

Datum revizije teksta: 12.03.2025.

Odobreno
ALMBIH
12.3.2025.