

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Nolpaza 40 mg prašak za otopinu za injekciju  
*pantoprazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata).  
Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Prašak je bijela ili gotovo bijela, homogena i porozna suha supstanca.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Refluksni ezofagitis.
- Želučani i duodenalni ulkus.
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj lijek primjenjuje stručno medicinsko osoblje, pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena Nolpaze preporučuje se jedino u slučaju ako oralna primjena nije primjerena. Dostupni su podaci o intravenskoj primjeni u trajanju do 7 dana. Zbog toga, čim je moguće primijeniti oralnu terapiju, intravensko liječenje Nolpazom treba prekinuti i u zamjenu dati pantoprazol 40 mg peroralno.

#### Preporučena doza

##### *Želučani i duodenalni ulkus, refluksni ezofagitis*

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

##### *Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja*

Kod dugotrajnog liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja bolesnicima se u početku daje dnevna doza od 80 mg Nolpaze. Nakon toga, doza se prema potrebi može titrirati prema višim ili nižim vrijednostima, u skladu s podacima dobivenim mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Kod doza iznad 80 mg dnevno, doza se mora podijeliti i primijeniti dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola je moguće, ali se ne smije primjenjivati duže nego što je potrebno za postizanje primjerene kontrole kiseline.

Ukoliko je potrebna brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg Nolpaze je kod većine bolesnika dovoljna za smanjenje izlučivanja kiseline na ciljne vrijednosti (<10 mEq/h), unutar jednog sata.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje jetre*

Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre ne smije se prijeći dnevna doza od 20 mg pantoprazola (polo bočice od 40 mg pantoprazola), vidjeti tačku 4.4.

##### *Oštećenje bubrega*

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doziranja nije neophodna.

#### *Stariji*

Prilagodba doziranja nije neophodna kod starijih bolesnika.

#### *Pedijatrijski bolesnici*

Iskustva kod djece su ograničena. Zbog toga se primjena Nolpaza 40 mg praška za otopinu za injekciju ne preporučuje kod bolesnika mlađih od 18 godina, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci.

#### Način primjene

Otopina se priprema za primjenu pomoću 10 ml otopine za injekcije natrijevog hlorida 9 mg/ml (0,9 %). Upute za pripremu se nalaze u tački 6.6. Pripremljena otopina se može primijeniti izravno ili se može dati nakon miješanja sa 100 ml otopine za injekcije natrijevog hlorida 9 mg/ml (0,9 %) ili otopine za injekcije glukoze 55 mg/ml (5 %).

Nakon pripreme, otopina se mora upotrijebiti unutar 12 sati.

Ovaj lijek treba primijeniti intravenski, tokom 2 - 15 minuta.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole, ili na bilo koju pomoćnu supstancu.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

#### *U prisustvu alarmnih simptoma*

U prisustvu bilo kakvog alarmnog simptoma (npr. značajan, nenamjeran gubitak na težini, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kada se sumnja na ulkus želuca ili je on prisutan, obavezno treba isključiti malignitet, jer liječenje pantoprazolom može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Ako simptomi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, neophodno je razmotriti dodatne pretrage.

#### *Oštećenje jetre*

Nadziranje jetrenih enzima za vrijeme liječenja neophodno je kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje se mora prekinuti (vidjeti tačku 4.2).

#### *Istovremena primjena s atazanavirom*

Istovremena primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti tačku 4.5). Ukoliko se procijeni da je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se brižljivo kliničko nadziranje (npr. broj virusnih čestica/virus load) u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prijeći doza pantoprazola od 20 mg na dan.

#### *Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama*

Očekuje se da će pantoprazol, kao i svi inhibitori protonske pumpe (PPI), povećati broj bakterija koje su normalno prisutne u gornjem dijelu probavnog sistema. Liječenje Nolpazom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmol (23 mg) po bočici, tj. u osnovi ne sadrži natrij.

#### *Hipomagnezemija*

Teška hipomagnezemija je prijavljena kod bolesnika koji su bili liječeni inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može se previdjeti. U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

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

#### Fraktura kostiju

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zgloba i kičme, uglavnom kod starijih bolesnika 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 biti zbog uticaja drugih faktora rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporozе moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinak pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova

Zbog jake i dugotrajne inhibicije sekrecije želučane kiseline, pantoprazol može reducirati apsorpciju lijekova s bioraspoloživostu koja ovisi o želučanom pH, npr. pojedinih azolnih antifungika kao što su ketokonazol, itraconazol, posakonazol i drugi lijekovi kao što je erlotinib.

#### Lijekovi za HIV (atazanavir)

Istovremena primjena atazanavira i drugih lijekova za HIV čija apsorpcija ovisi o pH s inhibitorima protonske pumpe može rezultirati značajnom redukcijom bioraspoloživosti tih lijekova za HIV i može uticati na učinkovitost tih lijekova. Zbog toga, istovremena primjena inhibitora protonske pumpe s atazanavirom se ne preporučuje (vidjeti tačku 4.4).

#### Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Iako nisu opažene interakcije za vrijeme istovremene primjene fenprokumona ili varfarina u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima, prijavljeno je nekoliko izoliranih slučajeva promjena INR (International Normalised Ratio) za vrijeme istovremenog liječenja u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Zbog toga, kod bolesnika liječenih kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin), preporučuje se nadziranje protrombinskog vremena /INR nakon početka, završetka ili za vrijeme neredovite primjene pantoprazola.

#### Metotreksat

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

#### Druga ispitivanja interakcija

Pantoprazol se ekstenzivno metabolizira u jetri putem enzimskog sustava citokroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija posredstvom CYP2C19, a drugi metabolički putovi uključuju oksidaciju preko CYP3A4.

Ispitivanja interakcije s lijekovima koji se također metaboliziraju tim putovima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinil estradiol nisu pokazala klinički značajne interakcije.

Rezultati niza ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol) ili ne interferira s apsorpcijom digoksina povezanom s p-glikoproteinom.

Nije bilo interakcija s istovremeno primijenjenim antacidima.

Ispitivanja interakcije su također provedena kod istovremene primjene pantoprazola s pojedinim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksisilin). Klinički značajne interakcije nisu opažene.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni pantoprazola kod trudnica. Ispitivanja kod životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti tačku 5.3). Potencijalni rizik po čovjeka nije poznat. Nolpaza se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće, osim u slučaju jasne potrebe.

##### Dojenje

U ispitivanjima kod životinja opažena je ekskrecija pantoprazola u majčino mlijeko. Zabilježena je ekskrecija u humano mlijeko. Zbog toga se mora donijeti odluka o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje Nolpazom uzimajući u obzir dobrobiti dojenja za dijete i koristi od terapije Nolpazom za ženu.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Mogu se javiti štetne reakcije na lijekove, kao što su omaglica i poremećaji vida (vidjeti tačku 4.8). Ukoliko se manifestiraju kod bolesnika, oni ne smiju upravljati vozilima i rukovati mašinama.

#### 4.8. Nuspojave

Očekuje se da bi približno 5% bolesnika moglo imati nuspojave na lijekove (ADR). Najčešće prijavljena neželjena reakcija je tromboflebitis na mjestu injekcije. Proljev i glavobolja pojavljuju se kod približno 1% bolesnika.

U tablici u nastavku navedene su nuspojave prijavljene na pantoprazol, razvrstane prema učestalosti na sljedeći način:

Vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za sve nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće primijeniti niti jednu kategoriju učestalosti nuspojava, te su zbog toga navedene s frekvencijom "nije poznato".

Unutar svake frekvencijske skupine, nuspojave su navedene s obzirom na ozbiljnost, silaznim redoslijedom.

Tablica 1. Nuspojave na pantoprazol u kliničkim ispitivanjima i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

| Frekvencija | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nije poznato |
|-------------|-------|-------------|---------|--------------|--------------|
|-------------|-------|-------------|---------|--------------|--------------|

|                                   |  |   |  |  |  |
|-----------------------------------|--|---|--|--|--|
| Organski sistem                   |  |   |  |  |  |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |  |   | Agranulocitoza   | Trombocitopenija;<br>leukopenija;<br>pancitopenija |  |
| Poremećaji imunološkog sistema    |  |   | Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)     |  |  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane |  |   | Hiperlipidemije i porast lipida (triglicerida, holesterola); promjene težine |  | Hiponatremija;<br>hipomagnezija (vidjeti dio 4.4); hipokalcemija <sup>(1)</sup><br>hipokalemija                          |
| Psijhijatrijski poremećaji        |  | Poremećaji spavanja   | Depresija (i sva pogoršanja)   | Dezorijentacija (i sva pogoršanja)                 | Halucinacije; smetenost (osobito kod predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su prisutni od ranije) |
| Poremećaji nervnog sistema        |  | Glavobolja; omaglica  | Poremećaji okusa   |  | Parestezija  |
| Poremećaji oka                    |  |   | Poremećaji vida/ nejasan vid   |  |  |
| Poremećaji probavnog sistema      |  | Proljev; mučnina/ povraćanje; abdominalna distenzija i nadimanje; konstipacija; suha usta; abdominalna bol i nelagoda |  |  |  |
| Poremećaji jetre i žuči           |  | Porast jetrenih enzima (transaminaze, γ-GT)   | Porast bilirubina  |  | Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |  | Osip/egzantem/ erupcija; pruritus   | Urtikarija; angioedem  |  | Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov   |

|   |  |  |   |  |  |
|---|--|--|---|--|--|
|   |  |  |   |  | sindrom;<br>erythema<br>multiforme;<br>fotosenzitivnos<br>t                                |
| Poremećaji mišićno-<br>koštanog sistema i<br>vezivnog tkiva |  | Fraktura<br>kuka,<br>zgloba i<br>kičme<br>(vidjeti dio<br>4.4) | Artralgija;<br>mialgija                           |  | Mišićni<br>spazam <sup>(2)</sup>   |
| Poremećaji bubrega<br>i mokraćnog<br>sistema                |  |  |   |  | Intersticijski<br>nephritis (s<br>mogućim<br>napredovanj<br>em do<br>zatajenja<br>bubrega) |
| Poremećaji<br>reproduktivnog<br>sistema i dojki             |  |  | Ginekomastija                                     |  |  |
| Opšti poremećaji i<br>reakcije na mjestu<br>primjene        | Tromboflebitis<br>na mjestu<br>injekcije | Astenija, umor<br>i iscrpljenost                               | Porast tjelesne<br>temperature;<br>periferni edem |  |  |

<sup>(1)</sup> Hipokalcemija povezana s hipomagnezemijom

<sup>(2)</sup> Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 lijekadirektno 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](http://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](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Nema poznatih simptoma predoziranja kod čovjeka.

Sustavna izloženost dozama do 240 mg primijenjenih intravenski tokom 2 minute bila je dobro podnesena.

S obzirom da se pantoprazol ekstenzivno veže na proteine, nije ga lako ukloniti dijalizom. U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatskog i suportivnog liječenja, nije moguće dati specifične terapijske preporuke.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

## 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe  
ATC kod: A02BC02

### Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira sekreciju hloridne kiseline u želucu putem specifične blokade protonske pumpe parijetalnih stanica.

Pantoprazol se konvertira u svoj aktivni oblik u kiseloj sredini u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-azu, tj. završni stadij u proizvodnji hloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i zahvaća i bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika simptomi nestaju unutar 2 sedmice. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora H<sub>2</sub>-receptora, liječenje pantoprazolom smanjuje aciditet u želucu i na taj način povećava gastrin razmjerno smanjenju aciditeta. Porast gastrina je reverzibilan. Budući da se pantoprazol veže na enzim distalno od razine staničnog receptora, on može inhibirati sekreciju hloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancijama (acetilkolin, histamin, gastrin). Učinak je isti kada se lijek daje oralno ili intravenski.

### Farmakodinamički učinci

Za vrijeme liječenja pantoprazolom, vrijednosti gastrina natašte se povećavaju. Kod kratkotrajne primjene, u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normalnih vrijednosti. Za vrijeme dugotrajnog liječenja, razine gastrina se u većini slučajeva podvostručavaju. Međutim, do prekomjernog porasta dolazi samo u izoliranim slučajevima. Kao rezultat, opaža se blagi do umjereni porast broja specifičnih endokrinih (ECL) stanica u želucu u manjem broju slučajeva tokom dugotrajnog liječenja (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema do sada provedenim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili želučani karcinoidi ustanovljeni u ispitivanjima kod životinja (vidjeti tačku 5.3) nisu bili opaženi kod čovjeka.

Uticaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom koje prelazi jednu godinu na endokrine parametre štitnjače ne može se u potpunosti isključiti, prema rezultatima ispitivanja kod životinja.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Opšta farmakokinetika

Farmakokinetika nakon pojedinačne ili ponovljene primjene ne varira. U rasponu doza od 10 do 80 mg, nakon oralne i intravenske primjene kinetika pantoprazola u plazmi je linearna.

### Distribucija

Vežanje pantoprazola na serumske proteine iznosi približno 98%. Volumen distribucije iznosi približno 0,15 l/kg.

### Biotransformacija

Pantoprazol se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 koju slijedi konjugacija sa sulfatom, drugi metabolički put uključuje oksidaciju posredstvom CYP3A4.

### Eliminacija

Terminalno poluvrijeme iznosi približno 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Poznato je nekoliko slučajeva s ispitanicima s produljenom eliminacijom. Zbog specifičnog vežanja pantoprazola na protonsku pumpu parijetalne stanice, eliminacijsko poluvrijeme ne korelira sa znatno dužim trajanjem djelovanja (inhibicija sekrecije kiseline).

Renalna eliminacija predstavlja glavni put ekskrecije (oko 80%) za metabolite pantoprazola, ostatak se izlučuje fecesom. Glavni metabolit i u serumu i urinu je dezmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 sat) nije znatno duže od poluvremena pantoprazola.

#### *Karakteristike kod bolesnika/posebnih skupina ispitanika*

##### Spori metabolizatori

Približno 3% europske populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim, te su poznati kao spori metabolizatori. Kod tih osoba metabolizam pantoprazola se vjerojatno u potpunosti katalizira putem CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija u plazmi - vrijeme bila je približno 6 puta viša kod sporih metabolizatora nego kod ispitanika s funkcionalnim enzimom CYP2C19 (ekstenzivni metabolizatori). Srednje vršne koncentracije u plazmi bile su povećane za približno 60%. Ti nalazi nemaju implikacija na doziranje pantoprazola.

##### Oštećenje bubrega

Kod primjene pantoprazola kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ne preporučuje se smanjenje doze (uključujući bolesnike na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijaliziraju se samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo poluvrijeme (2 - 3 h), ekskrecija je i dalje brza te zbog toga ne dolazi do akumulacije.

##### Oštećenje jetre

Unatoč tome što su kod bolesnika s cirozom jetre (klase A i B prema Child-u) vrijednosti poluvremena povećane na između 7 i 9 h, a vrijednosti AUC povećane za faktor od 5 - 7, maksimalne serumске koncentracije su samo blago povećane za faktor 1,5, u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

##### Starije osobe

Blagi porast AUC i  $C_{max}$  kod starijih dobrovoljaca u usporedbi s mlađim dobrovoljcima također nije klinički relevantan.

##### Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pojedinačnih intravenskih doza od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola kod djece u dobi 2 - 16 godina, nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i dobi ili težine. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim kod odraslih.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike za čovjeka, na osnovi konvencionalnih ispitivanja farmakologije neškodljivosti, toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti.

U dvogodišnjim ispitivanjima karcinogenosti kod štakora, otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u gornjem dijelu želuca štakora opaženi su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam koji dovodi do stvaranja gastričnih karcinoida supstituiranim benzimidazolima je pomno istražen i dopušta zaključak kako je to sekundarna reakcija na masivno povećanje vrijednosti gastrina u serumu do kojeg dolazi kod štakora tokom kroničnog tretmana visokom dozom. U dvogodišnjim ispitivanjima kod glodavaca opažen je povećani broj tumora jetre u štakora i ženki miševa, što je interpretirano kao posljedica opsežnog metabolizma pantoprazola u jetri.

Blagi porast neoplastičnih promjena štitnjače opažen je u skupini štakora koja je primala najvišu dozu (200 mg/kg). Pojava tih neoplazmi povezana je s pantoprazolom induciranim promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza kod čovjeka niska, ne očekuju se štetni učinci na tiroidnu žlijezdu.



U animalnim reprodukcijama, opaženi su znakovi blage fetotoksičnosti pri dozama iznad 5 mg/kg. Pretragama nisu otkriveni dokazi za poremećaj fertiliteta ili teratogeni učinci.

Kod štakora je ispitivana penetracija placente i opaženo je kako se povećava s napredovanjem trudnoće. Kao rezultat, koncentracija pantoprazola u fetusu povećana je kratko vrijeme prije poroda.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

Manitol

Natrijev citrat

Natrijev hidroksid

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih koji su navedeni u tačkama 4.2. i 6.6.

### **6.3. Rok trajanja**

3 godine od datuma proizvodnje.

Podaci o hemijskoj i fizikalnoj stabilnosti podupiru rok trajanja u primjeni od 12 sati pri 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba odmah primijeniti. Ukoliko se lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uslovi čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i u pravilu ne smiju biti duži od 12 sati pri temperaturi do 25 °C.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati pri temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja rekonstituiranog (i razrijeđenog) lijeka navedeni su u tački 6.3.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

Bočica od 15 ml s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem: 1 bočica sa 40 mg praška za otopinu za injekciju, u kutiji.

### **6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Otopina za intravensku primjenu se priprema injiciranjem 10 ml 0,9% otopine natrijevog hlorida u bočicu koja sadržava liofilizirani prašak. Rekonstituirana otopina mora biti bistra i bezbojna. Svježe pripremljena otopina može se primijeniti izravno ili nakon daljnjeg razrjeđivanja sa 100 ml 0,9% natrijevog hlorida (9 mg/ml) ili 0,5% glukoze (55 mg/ml).

Za razrjeđivanje se koristi stakleni ili plastični spremnik.

Nakon rekonstitucije, ili rekonstitucije i razrjeđenja, kemijska i fizikalna stabilnost tokom upotrebe je dokazana kroz 12 sati na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba upotrijebiti odmah.

Prašak za otopinu za injekciju se ne smije rekonstituirati drugim otopinama, osim onih koje su navedene.

Ovaj lijek treba primijeniti intravenski tokom 2 do 15 minuta.

Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Ostatak lijeka u spremniku, ili lijek kojem je izgled promijenjen (npr. ako se primijeti zamućenje ili precipitacija), mora se zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Republika Slovenija

**Proizvođač gotovog lijeka**

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Republika Slovenija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125A, Sarajevo

**8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-7335/15 od 24.06.2016.