

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pantoprazol Noridem 40 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 40 mg pantoprazolu (vo forme seskvihydrátu sodnej soli).

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje dihydrát citrónanu sodného a hydroxid sodný na úpravu pH.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až takmer biely prášok.

Pre roztok rekonstituovaný v 10 ml 0,9 % roztoku NaCl je pH v rozsahu 9 až 10 a osmolalita je približne 380 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pantoprazol Noridem je indikovaný dospelým na:

- refluxnú ezofagitídu.
- žalúdočný a dvanástnikový vred.
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy spojené s hypersekréciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má byť podávaný zdravotníckym pracovníkom a pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

Intravenózne podávanie lieku Pantoprazol Noridem sa odporúča iba v prípade, keď perorálne podanie nie je vhodné. K dispozícii sú údaje o intravenóznom užívaní počas 7 dní. Preto ihneď, ako je možná perorálna terapia, intravenózna liečba liekom Pantoprazol Noridem sa má ukončiť a má sa perorálne podávať 40 mg pantoprazolu.

Dávkovanie

Žalúdočný a dvanástnikový vred, refluxná ezofagitída

Odporúčaná intravenózna dávka je jedna injekčná liekovka lieku Pantoprazol Noridem (40 mg pantoprazolu) denne.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy spojené s hypersekréciou

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov spojených s hypersekréciou majú pacienti začať liečbu dennou dávkou 80 mg lieku Pantoprazol Noridem. Potom

môže byť dávka podľa potreby zvyšovaná alebo znižovaná na základe merania sekrécie žalúdočnej kyseliny. Dávka vyššia ako 80 mg denne sa má rozdeliť a podať v dvoch denných dávkach. Dočasné zvýšenie dávky na viac ako 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá sa aplikovať dlhšie ako je to potrebné na adekvátnu kontrolu kyslosti.

Ak je nutná rýchla kontrola kyslosti, začiatková dávka 2×80 mg lieku Pantoprazol Noridem je u väčšiny pacientov dostatočná na dosiahnutie rýchleho potlačenia sekrécie kyseliny na želané hodnoty (< 10 mEq/h) počas jednej hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Denná dávka 20 mg pantoprazolu (polovica injekčnej liekovky so 40 mg pantoprazolu) sa nemá prekročiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pantoprazol Noridem u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Preto sa Pantoprazol Noridem neodporúča používať u pacientov mladších ako 18 rokov.

V súčasnosti dostupné informácie sú opísané v časti 5.2, ale nie je možné uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Roztok na okamžité použitie sa pripraví v 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pokyny na prípravu, pozri časť 6.6. Pripravený roztok sa môže podávať priamo alebo po zmiešaní so 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), alebo injekčného roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Po príprave sa roztok musí použiť v priebehu 12 hodín.

Liek sa má podávať intravenózne počas doby 2 – 15 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Žalúdočná malignita

Symptomatická odpoveď na pantoprazol môže maskovať príznaky žalúdočnej malignity a môže spôsobiť oneskorené stanovenie diagnózy. Ak sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. výrazné neúmyselné zníženie telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, hemateméza, anémia alebo meléna) a pri podozrení na žalúdočný vred alebo jeho diagnostikovaní sa má vylúčiť malignita.

Ak príznaky pretrvávajú napriek adekvátnej liečbe, je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa počas liečby majú sledovať hladiny pečeňových enzýmov. V prípade zvýšenia hladín pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s inhibítormi HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia závisí od kyslého pH žalúdka, napr. atazanavirom, sa neodporúča z dôvodu výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami

Liečba s liekom Pantoprazol Noridem môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika vzniku infekcií gastrointestinálneho traktu vyvolaných baktériami ako je *Salmonella* a *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

Hypomagneziémia

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (*Proton Pump Inhibitors*, PPIs), ako je pantoprazol počas najmenej troch mesiacov a vo väčšine prípadov počas jedného roka, sa zriedkavo hlásila závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako únava, tetánia, delírium, kŕče, závrat a ventrikulárna arytmia, ale na začiatku nemusia byť pozorovateľné a môžu sa prehliadnuť. Hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagneziémia (a hypokalcémia a/alebo hypokaliémia spojená s hypomagneziémiou) upravila po doplnení horčíka a vysadení PPIs. U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba, alebo ktorí užívajú PPIs s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú lekári zvážiť stanovenie hladín horčíka pred liečbou PPIs a pravidelne počas liečby.

Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomenín bedrovej kosti, zápästia a chrbtice, predovšetkým u starších pacientov alebo v prítomnosti iných známych rizikových faktorov. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomeniny o 10 – 40 %. Časť tohto zvýšenia môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť pod lekárskej dohľadom podľa súčasných klinických požiadaviek a majú mať zabezpečený adekvátny príjem vitamínu D a vápnika.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

V súvislosti s pantoprazolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, pričom ich frekvencia nie je známa (pozri časť 4.8).

V čase predpisania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, pantoprazol sa má okamžite vysadiť a zvážiť alternatívna liečba.

Subakútny kožný lupus erythematosus (Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, SCLE)

Inhibítory protónovej pumpy sú spojené s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie lieku Pantoprazol Noridem. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba liekom Pantoprazol Noridem sa má prerušiť aspoň na 5 dní pred vykonaním merania CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s absorpčnou farmakokinetikou závislou od pH

Vzhľadom na výraznú a dlhotrvajúcu inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť absorpciu liečiv, ktorých pH žalúdka je dôležitým faktorom perorálnej biologickej dostupnosti, napr. niektorých azolových antimykotík ako ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a iných liečiv ako erlotinib.

Inhibítory HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia závisí od kyslého vnútrožalúdočného pH, ako je atazanavir, sa neodporúča z dôvodu výrazného zníženia ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4). Ak sa kombinácia inhibítora HIV proteázy a inhibítora protónovej pumpy považuje za nevyhnutnú, odporúča sa dôkladné klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Denná dávka pantoprazolu 20 mg sa nemá prekročiť. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inhibítora HIV proteázy.

Kumarínové antikoaguliá (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu a warfarínu alebo fenprokumónu neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu ani medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalised Ratio*, INR). Boli však hlásené prípady zvýšenia INR a protrombínového času u pacientov, ktorí súbežne užívali PPI a warfarín alebo fenprokumón. Zvýšenie INR a protrombínového času môže viesť k abnormálnemu krvácaniu a dokonca k smrti. Pacienti liečení pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom majú byť sledovaní kvôli zvýšeniu INR a protrombínového času.

Metotrexát

Pri súbežnom podávaní vysokých dávok metotrexátu (napr. 300 mg) a inhibítorov protónovej pumpy boli u niektorých pacientov hlásené zvýšené hladiny metotrexátu. Preto v prípadoch, kde sa používajú vysoké dávky metotrexátu, napríklad rakovina a psoriáza, sa má zvážiť dočasné prerušenie užívania pantoprazolu.

Iné interakčné štúdie

Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 a iné metabolické cesty zahŕňajú oxidáciu prostredníctvom CYP3A4.

V štúdiách interakcií s inými liekmi metabolizovanými týmito cestami ako karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie.

Nie je možné vylúčiť interakciu pantoprazolu s inými liekmi alebo zlúčeninami, ktoré sú metabolizované rovnakým enzýmovým systémom.

Výsledky interakčných štúdií preukázali, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus liečiv metabolizovaných prostredníctvom CYP1A2 (ako kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako piroxikam, diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako metoprolol), CYP2E1 (ako etanol) ani neovplyvňuje absorpciu digoxínu súvisiacu s p-glykoproteínom.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Štúdie interakcií sa uskutočnili aj pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie.

Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19:

Inhibitory CYP2C19, ako je fluvoxamín, by mohli zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. U pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene sa môže zväziť zníženie dávky.

Induktory ovplyvňujúce enzýmy CYP2C19 a CYP3A4, ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu znížiť plazmatické koncentrácie PPI, ktoré sú metabolizované prostredníctvom týchto enzýmových systémov.

Interakcie pri laboratórnych testoch na drogy

Boli hlásené falošne pozitívne výsledky niektorých skríningových testov moču na tetrahydrokanabinol (THC) u pacientov užívajúcich pantoprazol. Na overenie pozitívnych výsledkov sa má zväziť alternatívna potvrdzujúca metóda.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu pantoprazolu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Pantoprazol Noridem počas gravidity.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského mlieka, ale vylučovanie do ľudského mlieka bolo hlásené. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Pantoprazol Noridem sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo zhoršenie fertility po podaní pantoprazolu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pantoprazol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Môžu sa vyskytnúť nežiaduce liekové reakcie, ako sú závrat a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú, pacienti nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt nežiaducich reakcií sa dá očakávať asi u 5 % pacientov.

V nasledovnej tabuľke sú nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali pri používaní pantoprazolu, zoradené podľa nasledovnej klasifikácie frekvencie výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

U všetkých nežiaducich reakcií, ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh, nie je možné aplikovať frekvenciu výskytu nežiaducich reakcií, a preto sa uvádzajú ako frekvencia „neznáma“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č.1: Nežiaduce reakcie pantoprazolu pozorované v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Trieda orgánových systémov					
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopénia; leukopénia; pancytopénia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia a zvýšené hladiny lipidov (triglyceridov, cholesterolu); zmeny telesnej hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalciiémia ⁽¹⁾ ; hypokaliémia ⁽¹⁾
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresia (a akékoľvek zhoršenie stavu)	dezorientácia (a akékoľvek zhoršenie stavu)	halucinácie; zmätenosť (najmä u pacientov s predispozíciou, ako aj zhoršenie týchto symptómov v prípadoch, ak už existovali)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy; závrat	poruchy vnímania chuti		parestézia
Poruchy oka			poruchy videnia/ rozmazané videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	glandulárne polypy fundu (benígne)	hnačka; nevoľnosť/vracanie; distenzia a nafúknutie brucha; zápcha; sucho v ústach; bolesť brucha a diskomfort			mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transamináz, γ-GT)	zvýšená hladina bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatocelulárne zlyhávanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/ exantém/erupcie; pruritus	urtikária; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Lyellov syndróm (TEN); lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými

					príznakmi (DRESS); multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný <i>lupus erythematosus</i> (pozri časť 4.4).
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomenina bedra, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	artralgia; myalgia		svalové kŕče ⁽²⁾
Poruchy obličiek a močových ciest					tubulointersticiálna nefritída (TIN) (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	trombo-flebitída v mieste podania injekcie	asténia, únava a malátnosť	zvýšenie telesnej teploty, periférny edém		

1. Hypokaliémia a/alebo hypokaliémia môžu súvisieť s výskytom hypomagneziémie (pozri časť 4.4).
2. Svalové kŕče v dôsledku poruchy elektrolytov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú známe príznaky predávkovania u ľudí.

Systémová expozícia až do 240 mg aplikované intravenózne dlhšie ako 2 minúty bolo dobre tolerované.

Pantoprazol sa vo veľkej miere viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.

V prípade predávkovania s klinickými prejavmi intoxikácie neexistujú, s výnimkou symptomatickej a podpornej liečby, žiadne špecifické terapeutické odporúčania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory protónovej pumpy, ATC kód: A02BC02

Mechanizmus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, ktorý inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku špecifickou blokadou protónových púmp parietálnych buniek.

Pantoprazol sa v kyslom prostredí parietálnych buniek mení na svoju aktívnu formu, kde inhibuje enzým H⁺/K⁺-ATPázu, t.j. posledné štádium produkcie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia

závisí od dávky a pôsobí na bazálnu aj stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov sa dosiahne ústup príznakov v priebehu 2 týždňov. Rovnako ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H₂ receptorov, liečba pantoprazolom má za následok redukciu kyslosti v žalúdku a úmerne s redukciou kyslosti vzostup hladiny gastrínu. Vzostup hladiny gastrínu je reverzibilný. Pretože pantoprazol sa viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže inhibovať sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký pri podávaní lieku perorálne alebo intravenózne.

Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrínu nalačno sa po podaní pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom používaní vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu referenčného rozpätia. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu väčšinou zdvojnásobuje. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho sa v menšom počte prípadov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa však tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, zistených pri pokusoch na zvieratách (časť 5.3), u ľudí nepozorovala.

Podľa výsledkov štúdií na zvieratách nemožno úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom v trvaní viac ako 1 rok na endokrinné parametre štítnej žľazy.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekrécie kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré môžu byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetika

Farmakokinetika sa nemení po jednorazovom alebo opakovanom podávaní. Pri rozpätí dávok od 10 do 80 mg zostáva kinetika pantoprazolu v plazme lineárna po perorálnom aj po intravenóznom podávaní.

Distribúcia

Väzba pantoprazolu na sérové bielkoviny je asi 98 %. Distribučný objem je okolo 0,15 l/kg.

Biotransformácia

Liečivo sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 s následnou sulfátovou konjugáciou, inou metabolickou cestou je oxidácia prostredníctvom CYP3A4.

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens okolo 0,1 l/h/kg. Zaznamenalo sa niekoľko prípadov jedincov s oneskoreným vylučovaním. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek polčas vylučovania nekoreluje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Vylučovanie obličkami je hlavnou cestou vylučovania (okolo 80 %) metabolitov pantoprazolu, zvyšok sa vylúči stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je demetylpantoprazol konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 hodiny) nie je dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné populácie

Pomalí metabolizéri

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný CYP2C19 enzým, preto sa nazývajú pomalí metabolizéri. U týchto jedincov sa metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu stredná plocha pod krivkou vyjadrujúcou závislosť plazmatickej koncentrácie od času bola približne 6-násobne vyššia u pomalých metabolizérov ako u jedincov s funkčným CYP2C19 enzýmom (extenzívni metabolizéri). Stredná

maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia o približne 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná redukcia dávkovania (vrátane dialyzovaných pacientov). Tak ako u zdravých jedincov je aj u týchto pacientov polčas pantoprazolu krátky. Len veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2 – 3 hod), vylučovanie je relatívne rýchle a nedochádza ku kumulácii.

Porucha funkcie pečene

Napriek tomu, že u pacientov s cirhózou pečene (triedy A a B podľa Childa) sa hodnoty polčasu zvyšujú na 7 – 9 hodín a hodnoty AUC sa zvyšujú faktorom 5 - 7, maximálna sérová koncentrácia sa zvýši iba nepatrne faktorom 1,5 v porovnaní so zdravými jedincami.

Starší pacienti

Mierne zvýšenie AUC a C_{max} u starších dobrovoľníkov v porovnaní s mladšími tiež nie je klinicky významné.

Pediatrická populácia

Po podaní jednorazových intravenózných dávok pantoprazolu 0,8 alebo 1,6 mg/kg deťom vo veku 2 – 16 rokov nebol signifikantný vzťah medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo telesnou hmotnosťou. AUC a distribučný objem boli v rozsahu zodpovedajúcom údajom u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dvojročných štúdiách karcinogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné neoplázie. Okrem toho sa v predžalúdkoch potkanov zistili skvamocelulárne papilómy. Mechanizmus vedúci k tvorbe žalúdočných karcinoidov substituovaných benzimidazolmi bol starostlivo preskúmaný a umožňuje dospieť k záveru, že ide o sekundárnu reakciu na masívne zvýšené hladiny gastrínu v sére, ktoré sa vyskytujú u potkanov počas chronickej liečby vysokými dávkami. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch sa pozoroval zvýšený počet nádorov pečene u potkanov a samíc myší, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej rýchlosti metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

V skupine potkanov, ktorí dostávali najvyššiu dávku (200 mg/kg), sa pozoroval mierny nárast neoplastických zmien štítnej žľazy. Výskyt týchto neoplázií súvisí s pantoprazolom vyvolanými zmenami v odbúravaní tyroxínu v pečeni potkanov. Keďže terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne škodlivé účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdii na potkanoch, určenej na hodnotenie vývoja kostí, sa pri expozíciách (C_{max}) približne 2x vyšších ako klinická expozícia u ľudí pozorovali prejavy toxicity pre potomstvo (úmrtnosť, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný prírastok telesnej hmotnosti a znížený rast kostí). Na konci fázy zotavenia boli parametre kostí v jednotlivých skupinách podobné a telesná hmotnosť mala tiež tendenciu k reverzibilite po období zotavenia bez lieku. Zvýšená úmrtnosť bola zaznamenaná len u mláďat potkanov pred odstavením (do veku 21 dní), čo podľa odhadov zodpovedá dojčatám do veku 2 rokov. Význam tohto zistenia pre pediatrickú populáciu je nejasný. Predchádzajúca peri-postnatálna štúdia na potkanoch pri mierne nižších dávkach nezistila žiadne nežiaduce účinky pri dávke 3 mg/kg v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdii.

Výšetrenia neodhalili žiadne dôkazy o poškodení plodnosti alebo teratogénnych účinkoch.

Na potkanoch sa skúmal prienik do placenty a zistilo sa, že sa zvyšuje s pokročilou graviditou. Výsledkom je zvýšená koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred narodením.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Dihydrát citrónanu sodného
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky.

Po rekonštitúcii, alebo po rekonštitúcii a zriedení, bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 12 hodín pri teplote 25 °C.

Poznámka: časy uchovávania rekonštituovaného a zriedeného roztoku po rekonštitúcii nie sú aditívne. Maximálny čas uchovávania rekonštituovaného roztoku aj zriedeného roztoku je 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by nemali byť dlhšie ako 12 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ rekonštitúcia a ďalšie riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka z číreho skla (typ I) s hliníkovým/plastovým vyklápacím viečkom a gumovou zátkou (typ I), obsahujúca 40 mg prášku na injekčný roztok.

Veľkosti balenia: 1, 5, 10 alebo 20 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok na okamžité použitie sa pripraví vstreknutím 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný roztok. Tento roztok sa môže podať priamo alebo sa môže podať po zmiešaní so 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Na riedenie sa majú použiť sklenené alebo plastové nádoby.

Po rekonštitúcii, alebo po rekonštitúcii a zriedení, bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Pantoprazol Noridem sa nemá pripravovať alebo miešať s inými rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené.

Liek sa má podávať intravenózne počas doby 2 – 15 minút.

Obsah injekčnej liekovky je určený len na jednorazové použitie. Zvyšok lieku, ktorý zostal v nádobe, alebo ktorého vzhľad sa zmenil (napr. ak sa pozoruje zakalenie alebo precipitácia) sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0262/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025