

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pantoprazol STADA 40 mg prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

1 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 4 mg pantoprazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok

Biela až sivobiela porézna hmota alebo prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Pantoprazol STADA je indikovaný na použitie u dospelých na:

- refluxnú ezofagitídu
- vred žalúdka a dvanástnika
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy spojené s hypersekréciou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má podávať zdravotnícky personál a pod starostlivým lekársym dohľadom.

Intravenózne podávanie Pantoprazolu STADA 40 mg prášku na injekčný roztok sa odporúča iba v prípade, keď perorálne podanie nie je vhodné. K dispozícii sú údaje o intravenóznom používaní počas 7 dní. Preto ihneď, ako je možná perorálna terapia, sa má intravenózna liečba Pantoprazolom STADA 40 mg práškom na injekčný roztok ukončiť a má sa perorálne podávať 40 mg pantoprazolu.

#### Dávkovanie

##### Vred žalúdka a dvanástnika, refluxná ezofagitída

Odporúčaná intravenózna dávka je jedna injekčná liekovka Pantoprazolu STADA 40 mg prášku na injekčný roztok (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 Pantoprazolu STADA 40 mg prášku na injekčný roztok. Potom sa má dávka vytitrovať podľa potreby na základe merania sekrécie žalúdočnej kyseliny. Dávka vyššia ako 80 mg denne sa má rozdeliť a podať dvakrát denne. 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 žalúdka, začiatočná dávka 2 x 80 mg Pantoprazolu STADA 40 mg

prášku na injekčný roztok je u väčšiny pacientov dostatočná na dosiahnutie rýchleho potlačenia sekrécie kyseliny na želané hodnoty (< 10 mEq/h) počas jednej hodiny.

#### Osobitné populácie

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

##### *Porucha 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).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Pantoprazolu STADA 40 mg prášku na injekčný roztok u detí mladších ako 18 rokov nebola preukázaná. Preto sa Pantoprazol STADA 40 mg prášok na injekčný roztok neodporúča používať u pacientov mladších ako 18 rokov. V súčasnosti dostupné informácie sú opísané v časti 5.2, ale nie je možné určiť odporúčania pre dávkovanie.

#### **Spôsob podávania**

Roztok na okamžité použitie sa pripraví s 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Postup na prípravu pozri v časti 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 24 hodín.

Liek sa má podávať intravenózne počas 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**

#### Gastrická malignita

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

Ak príznaky pretrvávajú napriek primeranej liečbe, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia.

#### 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 Pantoprazolom STADA 40 mg práškom na injekčný roztok môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika vzniku infekcií v gastrointestinálnom trakte vyvolaných baktériami, ako je *Salmonella*,

*Campylobacter* alebo *C. difficile*.

### Hypomaneziémia

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (*proton pump inhibitors*, PPI), ako je pantoprazol, po dobu najmenej troch mesiacov, ale vo väčšine prípadov po dobu jedného roka, boli zriedkavo hlásené prípady závažnej hypomagneziémie.

Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie, ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závrat a ventrikulárna arytmia, ale na začiatku nemusia byť pozorovateľné a môžu sa prehliadnúť.

Hypomagneziémia môže viesť k hypokalciémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov došlo k zlepšeniu hypomagneziémie (a hypokalciémie a/alebo hypokaliémie súvisiacej s hypomagneziémiou) po doplnení horčíka a ukončení liečby inhibítormi protónovej pumpy.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú inhibítory protónovej pumpy s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú lekári zvážiť stanovenie hladín horčíka pred liečbou inhibítormi protónovej pumpy a pravidelne počas liečby.

### Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa používajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomenín bedrovej kosti, zápästia a chrbtice, predovšetkým u starších pacientov alebo pri výskyte 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. Pacientom s rizikom osteoporózy má byť poskytovaná starostlivosť podľa súčasných klinických odporúčaní a majú mať zabezpečený adekvátny príjem vitamínu D a vápnika.

### Závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

V súvislosti s pantoprazolom boli hlásené s neznámou frekvenciou závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a so systémovými symptómami (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

V čase predpisovania lieku majú byť pacienti upozornení na prejavy a symptómy a majú byť starostlivo sledovaní z dôvodu výskytu kožných reakcií.

Ak sa objavia prejavy a symptómy naznačujúce tieto reakcie, podávanie pantoprazolu sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

### Subakútny kožný lupus erythematosus (*subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE)

Inhibítory protónovej pumpy súvisia 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 STADA 40 mg prášok na injekčný roztok. 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. Na zabránenie tejto interferencie sa má liečba Pantoprazolom STADA 40 mg práškom na injekčný roztok prerušiť aspoň 5 dní pred vykonaním meraní 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 prerušení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

### Pomocné látky

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**

### Farmakokinetika liekov, ktorých absorpcia závisí od pH

Vzhľadom na výraznú a dlhotrvajúcu inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvňovať absorpciu iných liekov, pre ktoré je pH žalúdka dôležitým faktorom biologickej dostupnosti, napr. niektorých azolových antimykotík ako ketokonazol, itraconazol, posakonazol a iných liečiv, napr. erlotinib.

### Inhibítory 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 4.4).

Ak je kombinácia inhibítorov HIV proteázy s inhibítormi protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Denná dávka pantoprazolu 20 mg sa nemá presiahnuť. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inhibítora HIV proteázy.

### Kumarínové antikoagulanciá (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu ani INR (medzinárodný normalizovaný pomer, *International Normalised Ratio*). Existujú však hlásenia o zvýšenom INR a protrombínovom čase u pacientov užívajúcich inhibítory protónovej pumpy súbežne s warfarínom alebo fenprokumónom. Zvýšenie INR a protrombínového času môže viesť k nezvyčajnému krvácaniu a dokonca aj k smrti. Pacienti liečení pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom majú byť sledovaní kvôli riziku zvýšenia 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. U pacientov, ktorí sú liečení vysokými dávkami metotrexátu, napríklad na rakovinu a psoriázu, sa má zvážiť prechodné prerušenie užívania pantoprazolu.

### Iné interakčné štúdie

Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou dráhou je demetylácia systémom CYP2C19 a medzi ďalšie metabolické dráhy patrí oxidácia systémom CYP3A4.

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

Interakciu pantoprazolu s inými liekmi alebo zlúčeninami, ktoré sú metabolizované tým istým enzýmovým systémom, nie je možné vylúčiť.

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

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Interakčné štúdie sa vykonali aj pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie.

### *Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19:*

Inhibítory CYP2C19, ako je fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. U pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene sa môže zvážiť zníženie dávky.

Induktory enzýmov, ktoré majú vplyv na CYP2C19 a CYP3A4, ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu znížiť plazmatické koncentrácie inhibítorov protónovej pumpy, ktoré sú metabolizované týmito enzýmovými systémami.

#### Interakcie medzi liekmi a laboratórnymi testami

U pacientov liečených pantoprazolom sa vyskytli hlásenia falošne pozitívnych výsledkov pri niektorých skríningových testoch moču na tetrahydrokanabinol (THC). Na overenie pozitívnych výsledkov sa má zväziť použitie alternatívnej potvrdzovacej metódy.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

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

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

Ako preventívne opatrenie sa odporúča nepoužívať pantoprazol počas gravidity.

#### Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali, že pantoprazol sa vylučuje do materského mlieka. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského materského mlieka, ale vylučovanie do ľudského materského mlieka bolo hlásené. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Preto rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu pantoprazolom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo zhoršenie fertility po podávaní 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 objaviť nežiaduce reakcie, ako sú závraty a poruchy zraku (pozri časť 4.8). Ak sa tieto nežiaduce účinky objavia, pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pri užívaní pantoprazolu, zoradené podľa nasledovnej klasifikácie frekvencie:

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 žiadnu z frekvencií výskytu nežiaducich reakcií, a preto sa uvádzajú s frekvenciou „neznáme“.

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

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			agranulocytóza	trombocytopénia; leukopénia; pancytopénia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			precitlivosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			hyperlipidémia a zvýšené hladiny lipidov (triglyceridov, cholesterolu); zmeny telesnej hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalcémia <sup>1</sup> ; hypokaliémia <sup>1</sup>
<b>Psychické poruchy</b>		poruchy spánku	depresia (a všetky druhy zhoršenia)	dezorientácia (a všetky druhy zhoršenia)	halucinácie; zmätenosť (najmä u pacientov s predispozíciou, ako aj zhoršenie týchto symptómov v prípadoch, ak už existovali)
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolesť hlavy; závraty	poruchy vnímania chuti		parestézia
<b>Poruchy oka</b>			poruchy videnia/ rozmazané videnie		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	glandulárne polypy fundu (benígne)	hnačka; nevoľnosť/ vracanie; distenzia a nafúknutie brucha; zápcha; sucho v ústach; bolesť brucha a diskomfort			mikroskopická kolitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transamináz, γ-GT)	zvýšená hladina bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltacka; hepatocelulárne zlyhávanie

<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vyrážka/ exantém/ erupcie; pruritus	urtikária; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Lyellov syndróm (TEN); lieková reakcia s eozinofiliou a so systémovými symptómami (DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		zlomenina bedrovej kosti, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	artralgia; myalgia		svalové kŕče <sup>2</sup>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>					Tubulointerstiálna nefritída (TIN) (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			gynekomastia		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	tromboflebitída v mieste podania infúzie	asténia, únava a malátnosť	zvýšenie telesnej teploty; periférny edém		

<sup>1</sup> Hypokalcémia a/alebo hypokaliémia môžu súvisieť s výskytom hypomagneziémie (pozri časť 4.4)

<sup>2</sup> Svalové kŕče ako dôsledok 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

### Symptómy

Nie sú známe príznaky predávkovania u ľudí.

Systémová expozícia až do 240 mg podaných intravenózne počas 2 minút bola dobre tolerovaná.

### Liečba

Pantoprazol sa vo veľkej miere viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný. V prípade predávkovania s klinickými príznakmi intoxikácie neexistujú žiadne špecifické terapeutické odporúčania okrem symptomatickej a podpornej liečby.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, 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. posledný stupeň produkcie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a pôsobí na bazálnu aj stimulovanú sekréciu. U väčšiny pacientov sa dosiahne ústup príznakov v priebehu 2 týždňov. Rovnako, ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov  $H_2$ -receptorov, liečba pantoprazolom znižuje aciditu v žalúdku a úmerne s redukciou kyslosti sa zvyšuje hladina 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 pôsobením pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom užívaní vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu normálnych hodnôt. 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 vykonaných 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 dlhšie ako jeden rok na endokrinné parametre štítnej žľazy.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekréciu kyseliny. V dôsledku zníženej kyslosti žalúdku sa tiež zvyšuje hladina CgA. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že liečba inhibítormi protónovej pumpy má byť prerušená 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Všeobecná farmakokinetika

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

#### 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 dráhou je demetylácia systémom CYP2C19 s následnou sulfátovou konjugáciou, ďalšou metabolickou dráhou je oxidácia systémom 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 počas vylučovania nekoreluje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Renálna eliminácia je hlavnou cestou vylučovania (okolo 80 %) metabolitov pantoprazolu, zvyšok sa vylúči stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol, ktorý je konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 h) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

#### Osobitné populácie

##### *Pomalí metabolizátori*

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný CYP2C19 enzým, preto sa nazývajú pomalí metabolizátori. U týchto jedincov je metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzovaný hlavne systémom CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu bola stredná plocha pod krivkou vyjadrujúcou vzťah plazmatická koncentrácia-čas približne 6-násobne vyššia u pomalých metabolizátorov ako u jedincov s funkčným CYP2C19 enzýmom (rýchli metabolizátori). 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 dávky (vrátane dialyzovaných pacientov). Tak ako u zdravých jedincov, je polčas pantoprazolu krátky. Len veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2–3 hodiny), exkrécia je relatívne rýchla 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 ľudia*

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 0,8 alebo 1,6 mg/kg pantoprazolu deťom vo veku 2 - 16 rokov sa nezistil významný vzťah medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo telesnou hmotnosťou. AUC a distribučný objem boli v súlade s údajmi 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 neoplazmy. Okrem toho boli v jednej štúdií zaznamenané papilómy zo skvamóznych buniek v predžalúdku potkanov. Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov pôsobením substituovaných benzimidazolov sa dôkladne preskúmal a dovoľuje vysloviť záver, že ide o sekundárnu reakciu na veľmi vysoké hladiny gastrínu v sére, ktoré sa vyskytovali u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch sa pozoroval zvýšený počet nádorov pečene u potkanov a u samičiek myší, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej miery metabolizácie pantoprazolu v pečeni.

Nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov, ktorým boli podané najvyššie dávky (200 mg/kg). Výskyt týchto neoplaziem súvisí so zmenami vyvolanými pantoprazolom pri odbúravaní tyroxínu v pečeni potkanov. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne škodlivé účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdií na potkanoch navrhnuté na hodnotenie vývoja kostí boli pozorované prejavy toxicity mláďat (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný nárast telesnej hmotnosti a znížený rast kostí) pri expozíciách ( $C_{max}$ ) približne 2-krát vyšších, ako sú klinické expozície u ľudí. Na konci fázy zotavenia, bez užívania lieku, boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a tiež telesné hmotnosti smerovali k reverzibilite. Zvýšená mortalita sa hlásila len u mláďat potkanov pred odstavením (vo veku do 21 dní), čo sa odhaduje na vek detí do 2 rokov. Význam týchto nálezov pre pediatrickú populáciu nie je jasný. Pri predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdií na potkanoch s mierne nižšími dávkami sa pri dávke 3 mg/kg nezistili žiadne nežiaduce účinky v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdií. Vyšetrenia neodhalili žiadne dôkazy zhoršenej fertility ani teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu do placenty sa skúmal u potkanov a zistilo sa, že sa zvyšuje pokračujúcou gestáciou. V dôsledku toho je koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred pôrodom zvýšená.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

edetát disodný  
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 chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred použitím zodpovedá používateľ.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej  $25^{\circ}\text{C}$ .

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pre svetlom.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 ml injekčná liekovka z číreho skla s hliníkovým viečkom a sivou gumovou zátkou obsahujúca 40 mg prášku na injekčný roztok. Veľkosti balenia: 1, 5, 10 alebo 50 injekčných liekoviek s práškom na injekčný roztok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Injekčný roztok pripravený na použitie sa pripraví pridaním 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok. Vzhľad lieku po rekonštitúcii má byť číry až žltkastý roztok. Takto 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 %). Na zriedenie sa majú použiť sklenené alebo plastové nádoby.

Po rekonštitúcii alebo po rekonštitúcii a zriedení bola chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Pantoprazol STADA 40 mg prášok na injekčný roztok sa nemá pripravovať alebo miešať s inými rozpúšťadlami, ako je uvedené.

Liek sa má podávať intravenózne počas 2-15 minút.

Obsah injekčnej liekovky je určený iba na jednorazové použitie. Zvyšok lieku, ktorý nebol použitý, alebo ktorého vzhľad sa zmenil (napr. v prípade zakalenia alebo precipitácie), sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

09/0263/25-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. augusta 2025

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2025