

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pantoprazole AptaPharma 40 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až takmer biely porézny koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pantoprazole AptaPharma je indikovaný dospelým na:

- Refluxnú ezofagitídu.
- Žalúdočný a dvanástnikový vred.
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekréciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má podávať zdravotnícky pracovník pod primeraným lekárskeym dohľadom. Intravenózne podanie lieku Pantoprazole AptaPharma sa odporúča iba v prípade, že perorálna liečba nie je vhodná. V dostupných údajoch je zaznamenané intravenózne podávanie až do 7 dní. Liečba liekom Pantoprazole AptaPharma sa má preto ukončiť hneď, ako bude možné podávať perorálnu liečbu, a namiesto toho sa má podať 40 mg pantoprazolu *per os*.

Dávkovanie

Žalúdočný a dvanástnikový vred, refluxná ezofagitída

Odporúčaná intravenózna dávka je jedna liekovka lieku Pantoprazole AptaPharma (40 mg prášok na injekčný roztok) denne.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekréciou

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov spojených s hypersekréciou majú pacienti začať liečbu dennou dávkou 80 mg pantoprazolu. S ohľadom na merania sekrécie žalúdočnej kyseliny sa dávka môže potom podľa potreby zvyšovať alebo znižovať. Pri dávkach vyšších ako 80 mg denne sa má dávka rozdeliť a podať dvakrát denne. Dočasné zvýšenie dávky na viac ako 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá sa aplikovať dlhšie, ako je potrebné na adekvátnu kontrolu kyslosti.

Ak je potrebná rýchla kontrola nad sekréciou kyseliny, u väčšiny pacientov je postačujúca počiatočná dávka 2 x 80 mg pantoprazolu dostatočná na dosiahnutie rýchleho potlačenia sekrécie

kyseliny do cieľového rozmedzia (< 10 mEq/h) v priebehu jednej hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť denná dávka 20 mg lieku Pantoprazole AptaPharma (polovica injekčnej liekovky so 40 mg pantoprazolu) (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 pantoprazolu (40 mg prášok na injekčný roztok) u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Pantoprazole AptaPharma (40 mg prášok na injekčný roztok) sa preto neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2., ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Roztok na okamžité použitie sa pripraví v 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pripravený roztok sa môže podať priamo alebo po ďalšom 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 do 12 hodín.

Liek sa má podať intravenózne v priebehu 2 – 15 minút.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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 oddialiť stanovenie diagnózy. Keď sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. výrazný, neúmyselný úbytok hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, hemateméza, anémia alebo meléna), a keď existuje podozrenie na žalúdočný vred alebo je už diagnostikovaný, má sa vylúčiť malignita. Pokiaľ príznaky napriek primeranej liečbe pretrvávajú, je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Porucha funkcie pečene

Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú počas liečby monitorovať pečeňové enzýmy. V prípade zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteázy

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

Gastrointestinálne infekcie zapríčinené baktériami

Liečba s pantoprazolom môže viesť k mierne zvýšenému riziku vzniku gastrointestinálnych infekcií vyvolaných baktériami, ako je *Salmonella* a *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

Hypomagneziémia

Ťažká hypomagneziémia bola zriedkavo hlásená u pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (*proton pump inhibitors*, PPI), ako je pantoprazol, užívaných počas najmenej troch mesiacov a vo väčšine prípadov jeden rok. Môžu sa objaviť závažné prejavy hypomagneziémie, ako sú únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a komorová 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 nastalo zlepšenie hypomagneziémie (a hypomagneziémie spojenej s hypokalcémiou a/alebo hypokaliémiou) po doplnení horčíka a po prerušení liečby PPI.

Zdravotnícki pracovníci majú zvážiť stanovenie hladín horčíka ešte pred začatím liečby PPI a pravidelne v priebehu liečby u pacientov, v prípade ktorých sa očakáva dlhodobá liečba, alebo u pacientov, ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo s inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká).

Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy, obzvlášť ak sa používajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomenín bedrového kĺbu, zápästia a chrbtice, prevažne 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 %. Niektoré prípady z tohto nárastu môžu vzniknúť dôsledkom iných rizikových faktorov. Pacientom s rizikom osteoporózy sa má poskytnúť starostlivosť v súlade so súčasnými klinickými smernicami a majú mať zabezpečený dostatočný prísun vitamínu D a vápnika.

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

V súvislosti s pantoprazolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, pričom ich frekvencia je neznáma (pozri časť 4.8).

V čase predpisovania majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch a majú byť dôkladne sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré naznačujú takéto reakcie, podávanie pantoprazolu sa má okamžite ukončiť a mala by sa 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, zvlášť na miestach kože vystavených slnku, a ak je tento výskyt sprevádzaný artralgiou, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť ukončenie užívania lieku Pantoprazole AptaPharma (40 mg prášok na injekčný roztok).

SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko výskytu 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 tomu zabránilo, liečba liekom Pantoprazole AptaPharma (40 mg prášok na injekčný roztok) sa má prerušiť aspoň na 5 dní pred meraním CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať o 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s farmakokinetikou absorpcie závislou od pH

Z dôvodu výraznej a dlhotrvajúcej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť absorpciu iných liečiv, pri ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitým faktorom biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, napr. pri niektorých azolových antimykotikách, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol alebo pri iných liečivách ako je erlotinib.

Inhibítory HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia závisí od pH žalúdočnej kyseliny, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4). Ak sa kombinácia inhibítorov HIV proteázy s inhibítorom protónovej pumpy považuje za nevyhnutnú, odporúča sa dôsledné klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Nemá sa presiahnuť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Môže byť nutná úprava dávkovania inhibítora HIV proteázy.

Kumarínové antikoagulancia (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu ani medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalised Ratio*, INR). Boli však hlásené zvýšené hodnoty INR a protrombínového času u pacientov, ktorí súbežne užívali PPI s warfarínom alebo fenprokumónom. Zvýšená hodnota INR a protrombínového času môže viesť k abnormálnemu krvácaniu, dokonca až k smrti. Pacienti liečení pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom majú byť sledovaní z dôvodu zvýšenia hodnoty INR a protrombínového času.

Metotrexát

Pri súbežnom užívaní vysokých dávok metotrexátu (napr. 300 mg) a inhibítorov protónovej pumpy bolo u niektorých pacientov hlásené zvýšenie hladiny metotrexátu. Preto v prípadoch, kde sa používajú vysoké dávky metotrexátu, napríklad pri liečbe rakoviny a psoriázy, bude možno potrebné zvážiť dočasné vysadenie pantoprazolu.

Iné interakčné štúdie

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

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

Interakcie pantoprazolu s inými liekmi alebo zlúčeninami, ktoré sa metabolizujú rovnakými enzýmovými systémami, nie je možné vylúčiť.

Výsledky rozličných interakčných štúdií dokazujú, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus účinných látok 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.

Neboli pozorované žiadne interakcie pri súbežnom podávaní antacid.

Vykonal sa aj štúdie interakcií pri súbežnom podávaní pantoprazolu s jednotlivými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie.

Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19:

Inhibítory 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.

Enzymové induktory, ktoré pôsobia na CYP2C19 a CYP3A4, ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu znižovať plazmatické koncentrácie PPI, ktoré sú metabolizované prostredníctvom týchto enzymových 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 by sa mala 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 pantoprazolu počas gravidity.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie pantoprazolu do ľudského 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 Pantoprazole AptaPharma sa má preto 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 motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Pantoprazol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako sú závraty a poruchy videnia (pozri časť 4.8). V prípade, že sa vyskytnú, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Približne u 5 % pacientov sa môže očakávať výskyt nežiaducich reakcií (*adverse drug reactions*, ADR).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V nižšie uvedenej tabuľke sú nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s pantoprazolom usporiadané 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).

Pri všetkých nežiaducich reakciách, ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh, nie je možné aplikovať frekvencie výskytu nežiaducich reakcií, a preto sa uvádzajú ako reakcie s „neznámou“ frekvenciou.

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

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie na pantoprazol v klinických skúšaníach 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 zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridov a cholesterolu); zmeny telesnej hmotnosti		Hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalcémia ⁽¹⁾ ; hypokaliémia ⁽¹⁾
Psychické poruchy		Poruchy spánku	Depresie (a všetky zhoršenia stavu)	Dezorientácia (a všetky zhoršenia stavu)	Halucinácie; zmätenosť (zvlášť u predisponovaných pacientov, ako aj zhoršenie týchto príznakov, ak už existujú)
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy; závraty	Poruchy vnímania chuti		Parestézia
Poruchy oka			Poruchy videnia/ rozmazané videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Glandulárne polypy fundu(benigne)	Hnačka; nevoľnosť/ Vracanie; abdominálna distenzia a nadúvanie; Zápcha; sucho v ústach; abdominálna bolesť a diskomfort			Mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, γ-GT)	Zvýšenie hladiny bilirubínu		Hepatocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatocelulárne zlyhanie

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Trieda orgánových systémov					
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka /exantém/; Erupcie; pruritus	Urtikária; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Lyellov syndróm (TEN); multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4); lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Zlomenina bedrového kĺbu, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	Artralgia; myalgia		Svalové kŕče ⁽²⁾
Poruchy obličiek a močových ciest					Tubulointersti-ciálna nefritída (TIN) (s možnosťou progresie do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Tromboflebitída v mieste podania injekcie	Asténia, únava a malátnosť	Zvýšenie telesnej teploty; periférny edém		

¹Hypokalcémia a/alebo hypokaliémia môže súvisieť s výskytom hypomagneziémie (pozri časť 4.4)

²Svalové 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

Príznaky predávkovania u ľudí nie sú známe.

Systémová expozícia až do 240 mg lieku podávaného intravenózne v priebehu 2 minút bola dobre tolerovaná. Keďže sa pantoprazol vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je ľahko dialyzovateľný.

V prípade predávkovania s klinickými prejavmi intoxikácie nie je možné poskytnúť žiadne konkrétne 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 bloádou protónovej pumpy parietálnych buniek. Pantoprazol sa konvertuje na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H^+ , K^+ -ATP-ázu, t. j. posledný stupeň tvorby kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a pôsobí na bazálnu aj stimulovanú sekréciu. U väčšiny pacientov príznaky vymiznú do 2 týždňov. Takisto ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H_2 receptorov, liečba pantoprazolom znižuje kyslosť v žalúdku, a tým úmerne so znižovaním kyslosti zvyšuje hladiny gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Keďže sa pantoprazol 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 perorálnom aj intravenóznom podávaní lieku.

Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrínu nalačno sa po podaní pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom užívaní vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu normy. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu väčšinou zdvojnásobuje. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho sa u menšieho počtu prípadov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doteraz vykonaných štúdií sa tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sú uvedené v pokusoch na zvieratách (pozri 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 zníženú sekréciu kyseliny. Takisto sa zvýši hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že užívanie inhibítorov protónovej pumpy sa má vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To umožní, 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 podávaní. Pri rozpätí dávok od 10 do 80 mg zostáva kinetika pantoprazolu v plazme lineárna po perorálnom aj po intravenóznom podaní.

Distribúcia

Väzba pantoprazolu na bielkoviny v sére je približne 98 %. Distribučný objem je okolo 0,15 l/kg.

Biotransformácia

Liečivo sa metabolizuje takmer výlučne 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. Zaznamenaných je niekoľko prípadov jedincov so spomaleným vylučovaním. Z dôvodu špecifickej väzby pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek sa polčas vylučovania nezhoduje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny). Vylučovanie obličkami predstavuje hlavnú cestu vylúčenia (okolo 80 %) metabolitov pantoprazolu, zvyšok sa vylúči stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 hodiny) nie je omnoho dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Pomalí metabolizéri

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný enzým CYP2C19, a preto sa nazývajú pomalí metabolizéri. U týchto jedincov metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg dávky pantoprazolu bola stredná plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času približne 6-násobne vyššia u pomalých metabolizérov ako u jedincov s funkčným enzýmom CYP2C19 (extenzívni metabolizéri). Stredná maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia približne o 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov) sa neodporúča zníženie dávky pantoprazolu. Tak ako u zdravých pacientov, je polčas pantoprazolu krátky. Len veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzované. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2 – 3 hod), vylučovanie je stále rýchle, a tak 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 narastajú 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 kolegami tiež nie je klinicky významné.

Pediatrická populácia

Po aplikácii jednorazových intravenózných dávok pantoprazolu 0,8 alebo 1,6 mg/kg deťom vo veku 2 – 16 rokov nebol 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 kancerogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné neoplazmy. Okrem toho boli zaznamenané papilómy zo skvamózných buniek v predžalúdku potkanov. Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov substituovaných benzimidazolmi sa dôkladne preskúmal a umožňuje dospieť k záveru, že ide o sekundárnu reakciu na masívne zvýšené hladiny gastrínu v sére, ktoré sa vyskytujú u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch sa pozoroval zvýšený počet nádorov pečene u

potkanov a u myších samíc, čo sa vyhodnotilo ako dôsledok vysokej miery metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa pozorovalo v skupine potkanov, ktoré dostávali najvyššie dávky (200 mg/kg). Výskyt týchto neoplaziem súvisí so zmenami indukovanými 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 štúdii na potkanoch, navrhnuť na vyhodnotenie vývoja kostí, sa prejavy toxicity mláďat (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, znížený priemerný nárast telesnej hmotnosti a znížený rast kostí) pozorovali pri expozíciách (C_{max}) približne 2-krát vyšších, ako sú ľudské klinické expozície. Na konci zotavovacej fázy boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a po období zotavenia bez lieku mali telesné hmotnosti tiež tendenciu byť reverzibilné. Zvýšená mortalita sa hlásila len u mláďat potkanov pred odstavením (do veku 21 dní), čo sa podľa odhadov zhoduje s vekom dojčiat do 2 rokov. Dôležitosť tohto zistenia pre pediatrickú populáciu je nejasná. Pri predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdii 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 štúdii.

Štúdie nepreukázali dôkaz o zhoršení plodnosti alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov a zistilo sa, že sa zvyšuje pri pokročilej gestácii. V dôsledku toho je koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred pôrodom zvýšená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Edetát disodný

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

Rekonštituovaný roztok:

Fyzikálna a chemická stabilita rekonštituovaného injekčného roztoku bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C.

Zriedený roztok:

Fyzikálna a chemická stabilita rekonštituovaného a zriedeného roztoku na intravenózne použitie bola preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní lieku pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml rúrkovitá injekčná liekovka typu I z číreho skla, s 20 mm hrdlom, uzatvorená s 20 mm sivou bromobutylovou gumenou zátkou a utesnená hliníkovým tesnením s polypropylénovým diskom.

Veľkosti balenia po 1, 5, 10 a 20 injekčných liekovkách s práškom na injekčný roztok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštituovaný roztok:

Roztok na okamžité použitie sa pripraví vstreknutím 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky, ktorá obsahuje prášok. Tento roztok sa môže priamo podávať. Rekonštituovaný injekčný roztok je fyzikálne aj chemicky stabilný počas 24 hodín pri teplote 25 °C.

Zriedený roztok:

Injekčná liekovka, ktorá obsahuje prášok, sa rekonštituuje s 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) , ktorý sa ďalej zriedi so 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 0,9 % alebo s injekčným roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) (t. j. hladina koncentrácie približne 0,4 mg/ml).

Takto získaný rekonštituovaný a zriedený roztok lieku je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný počas 12 hodín s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a injekčným roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pri teplote 25 °C. Na riedenie by sa mali používať plastové nádoby.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Pantoprazole Aptapharma sa nesmie pripravovať ani miešať s inými rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené. Liek sa má podávať intravenózne v priebehu 2 – 15 minút.

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

Vzhľad produktu po rekonštitúcii je číry bezfarebný až žltkastý roztok.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0314/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025