

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazole AptaPharma 40 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg pantoprazolu (ve formě seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý prášek nebo koláč s porézním vzhledem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pantoprazole AptaPharma je indikován u dospělých k léčbě:

- refluxní ezofagitidy
- žaludečních a duodenálních vředů
- Zollingerova-Ellisonova syndromu a jiných stavů patologické hypersekrece.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek má být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod odpovídajícím lékařským dohledem. Intravenózní podání přípravku Pantoprazole AptaPharma je doporučeno pouze v případě, že perorální terapie není vhodná. Data jsou dostupná pro intravenózní podání po dobu do 7 dnů. Proto, jakmile je možná perorální terapie, léčba přípravkem Pantoprazole AptaPharma má být ukončena a pantoprazol v dávce 40 mg má být podáván *per os*.

Dávkování

Žaludeční a duodenální vředy, refluxní ezofagitida

Doporučená intravenózní dávka je jedna injekční lahvička přípravku Pantoprazole AptaPharma (40 mg pantoprazolu) denně.

Zollingerův-Ellisonův syndrom a další stavy vyznačující se patologickou hypersekrecí

Pro dlouhodobou léčbu Zollingerova-Ellisonova syndromu a dalších stavů vyznačujících se patologickou hypersekrecí má být léčba zahájena denní dávkou 80 mg pantoprazolu. Následně lze dávku zvýšit či snížit podle potřeby stanovené měřením kyselé žaludeční sekrece. Při dávkách vyšších než 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně. Přejícné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno delší dobu, než je nezbytné pro adekvátní kontrolu kyselosti.

Pokud je nutná rychlá regulace kyselosti, je u většiny pacientů zahajovací dávka 2 x 80 mg pantoprazolu dostatečná ke snížení kyselé produkce do cílového rozmezí (< 10 mekv/h) během jedné hodiny.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena dávka 20 mg přípravku Pantoprazole AptaPharma denně (polovina injekční lahvičky se 40 mg pantoprazolu) (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pantoprazolu v dávce 40 mg ve formě prášku pro injekční roztok nebyla u dětí mladších 18 let stanovena. Proto se Pantoprazole AptaPharma 40 mg prášek pro injekční roztok nedoporučuje používat u pacientů mladších 18 let.

V současné době dostupná data jsou popsána v bodě 5.2, ale nelze učinit doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Roztok připravený k podání vznikne rekonstitucí v 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Připravený roztok může být podán přímo, nebo může být dále naředěn s použitím 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %).

Po přípravě musí být roztok použit do 12 hodin.

Léčivý přípravek má být podáván intravenózně po dobu 2–15 minut.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Žaludeční malignita

Symptomatická odezva na pantoprazol může zakrýt příznaky malignity žaludku a může oddálit diagnózu. Pokud se vyskytne jakýkoli varovný příznak (např. výrazný neúmyslný úbytek tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméza, anemie nebo meléna) a v případě podezření nebo potvrzení přítomnosti žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu.

Pokud příznaky přetrvávají i přes odpovídající léčbu, je třeba zvážit další vyšetření.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater mají být během léčby monitorovány koncentrace jaterních enzymů. V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů má být léčba ukončena (viz bod 4.2).

Současná léčba s inhibitory HIV proteázy

Současné podávání pantoprazolu se nedoporučuje s inhibitory HIV proteázy, u nichž je absorpce závislá na kyselém žaludečním pH, jako je atazanavir, kvůli významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.5).

Bakteriální gastrointestinální infekce

Léčba pantoprazolem může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi jako je *Salmonella* a *Campylobacter* nebo *C. difficile*.

Hypomagnezemie

U pacientů léčených inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, po dobu nejméně tří měsíců a ve většině případů po dobu jednoho roku byla vzácně hlášena závažná hypomagnezemie. Mohou se objevit závažné projevy hypomagnezemie, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie, které však mohou začít nenápadně a mohou být přehlédnuty. Hypomagnezemie může vést k hypokalcemii a/nebo hypokalemii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů se hypomagnezemie (a s ní spojená hypokalcemie a/nebo hypokalemie) zmírnila poté, co byla zahájena suplementace magnezia a ukončena léčba IPP.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří užívají IPP společně s digoxinem nebo léčivými přípravky, které mohou způsobit hypomagnezemii (např. diuretika), má lékař zvážit vyšetření hladiny hořčíku před zahájením léčby IPP a pravidelně během léčby.

Fraktury kostí

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (>1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko fraktur celkového proximálního femuru, distálního předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni podle aktuálních klinických doporučení a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

V souvislosti s podáváním pantoprazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální, s frekvencí není známo (viz bod 4.8).

V době předepisování mají být pacienti poučeni o jejich známkách a příznacích a má u nich být pečlivě sledován výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, pantoprazol má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba.

Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku Pantoprazole AptaPharma.

SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu pantoprazolem přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitorem protonové pumpy.

Sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky s farmakokinetikou absorpce závislou na pH

Vzhledem k silné a dlouhotrvající inhibici žaludeční sekrece, může pantoprazol ovlivňovat absorpci léčivých přípravků, u kterých je žaludeční pH důležitým určujícím faktorem perorální biologické dostupnosti, např. některých azolových antimykotik jako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol a jiných léčivých látek jako je erlotinib.

Inhibitory HIV proteázy

Současné podávání pantoprazolu se nedoporučuje s inhibitory HIV proteázy, u kterých je absorpce závislá na kyselém žaludečním pH, jako je atazanavir, kvůli významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4). Pokud je kombinace inhibitorů HIV proteázy s inhibitorem protonové pumpy považována za nevyhnutelnou, doporučuje se pečlivé klinické monitorování (např. virová nálož). Dávka pantoprazolu 20 mg denně nemá být překročena. Může být nutné upravit dávkování inhibitoru HIV proteázy.

Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Současné podávání pantoprazolu s warfarinem nebo fenprokumonom neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu, fenprokumonu nebo INR. U pacientů, kteří souběžně dostávali PPI a warfarin nebo fenprokumon, však byly hlášeny zvýšené INR a protrombinový čas. Prodloužení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí. U pacientů léčených pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonom může být nutné monitorovat zvýšení INR a protrombinového času.

Methotrexát

Při souběžném podávání vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo hlášeno zvýšení hladiny methotrexátu u některých pacientů. Proto u onemocnění, kde se podávají vysoké dávky methotrexátu, například rakovina a psoriáza, je třeba zvážit dočasné vysazení pantoprazolu.

Jiné studie interakcí

Pantoprazol je převážně metabolizován játry enzymatickým systémem cytochromu P450. Hlavní metabolickou cestou je demethylace přes CYP2C19 a jinou metabolickou cestou je oxidace přes CYP3A4.

Studie interakcí s léčivými přípravky metabolizujícími se stejnými cestami, jako karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin a perorální antikoncepce obsahující levonorgestrel a ethinylestradiol, neprokázaly žádné klinicky významné interakce.

Interakci pantoprazolu s jinými léčivými přípravky nebo sloučeninami, které jsou metabolizovány stejným enzymovým systémem, nelze vyloučit.

Výsledky řady studií interakcí ukazují, že pantoprazol nemá vliv na metabolismus léčivých látek metabolizujících se přes CYP1A2 (kofein, theofylin), CYP2C9 (piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (metoprolol), CYP2E1 (ethanol) ani neinterferuje s digoxinem, jehož absorpce je spojena s G-glykoproteinem.

Nebyly zaznamenány ani interakce se současně podávanými antacidy.

Zároveň byly provedeny studie interakcí při podávání pantoprazolu současně s příslušnými antibiotiky (klarithromycin, metronidazol, amoxicilin). Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

Léčivé přípravky, které inhibují nebo indukují CYP2C19:

Inhibitory CYP2C19, jako je fluvoxamin, mohou zvýšit systémovou expozici pantoprazolu. U pacientů léčených dlouhodobě vysokými dávkami pantoprazolu nebo u pacientů s poruchou funkce jater lze zvážit snížení dávky.

Induktory enzymů ovlivňující CYP2C19 a CYP3A4, jako je rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou snížit plazmatické koncentrace IPP, které jsou metabolizovány těmito enzymatickými systémy.

Interakce při laboratorních testech na drogy

U pacientů, kterým byl podáván pantoprazol, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky některých screeningových testů moči na tetrahydrokanabinol (THC). Pro potvrzení pozitivních výsledků je třeba zvážit alternativní konfirmační metodu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu pantoprazolu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Pantoprazole AptaPharma v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování pantoprazolu do mateřského mléka. Nejsou k dispozici dostatečné informace o vylučování pantoprazolu do lidského mateřského mléka, ale vylučování do lidského mateřského mléka bylo hlášeno. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je proto nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Pantoprazole AptaPharma.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána porucha fertility po podání pantoprazolu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pantoprazol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky jako závratě nebo poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Přibližně u 5 % pacientů se dá předpokládat výskyt nežádoucích účinků.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka níže uvádí seznam nežádoucích účinků hlášených u pantoprazolu seřazených podle následující klasifikace frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Pro všechny nežádoucí účinky hlášené z postmarketingového sledování není možno uplatnit toto dělení dle frekvence výskytu, a proto se zde frekvence uvádí jako "není známo".

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 - nežádoucí účinky pantoprazolu během klinických studií a po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie	

Poruchy imunitního systému			Hypersenzivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a nárůst hladiny lipidů (triacylglyceroly, cholesterol), změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie, hypomagnezie (viz bod 4.4), hypokalcemie ⁽¹⁾ , hypokalemie ⁽¹⁾
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a jakékoliv zhoršení stavu)	Dezorientace (a jakékoliv zhoršení stavu)	Halucinace, zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů, a také jakékoliv zhoršení preexistujících příznaků)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať	Porucha chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění/rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)	Průjem, nauzea/zvracení, břišní distenze a nadýmání, zácpa, sucho v ústech, bolest a diskomfort v oblasti břicha			Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů (aminotransferázy, γ -GT).	Zvýšení bilirubinu		Hepatocelulární poškození, žloutenka, hepatocelulární selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, exantém, výsev, svědění	Kopřivka, angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (TEN), erythema multiforme,

					fotosenzitivita, subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Fraktury celkového proximálního femuru, distálního předloktí nebo obratlů (viz bod 4.4).	Artralgie, myalgie		Svalové křeče ⁽²⁾
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointerstickiální nefritida (TIN) (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Tromboflebitida v místě vpichu	Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty, periferní edém		

(1) Hypokalcemie a/nebo hypokalemie může souviset s výskytem hypomagnezemie (viz bod 4.4)

(2) Svalové křeče v důsledku poruchy elektrolytů

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Žádné příznaky předávkování u člověka nejsou známy.

Systémové expozice až do dávky 240 mg i.v. aplikované po dobu 2 minut byly dobře snášeny. Protože se pantoprazol značně váže na proteiny, nelze snadno dialyzovat.

V případě předávkování s klinickými příznaky intoxikace není, vedle symptomatické a podpůrné léčby, žádné specifické terapeutické doporučení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC02

Mechanismus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, který inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickou bloádou protonové pumpy parietálních buněk.

Pantoprazol se konvertuje na aktivní formu v kyselém prostředí parietálních buněk, kde inhibuje enzym $H^+/K^+-ATPázu$, tj. finální stadium tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Inhibice je závislá na dávce a ovlivňuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci kyseliny. U většiny pacientů je vymizení příznaků dosaženo v průběhu 2 týdnů. Stejně jako u jiných IPP a inhibitorů H_2 receptorů léčba pantoprazolem snižuje aciditu v žaludku, a tím zvyšuje hodnoty gastrinu v poměru ke snížení acidity. Zvýšení hodnot gastrinu je reverzibilní. Protože se pantoprazol váže na enzym distálně od úrovně buněčných receptorů, může inhibovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek je stejný při perorálním i intravenózním podání přípravku.

Farmakodynamické účinky

Působením pantoprazolu se zvyšují hodnoty gastrinu nalačno. Při krátkodobém užívání ve většině případů nepřekračují horní hranici normálních hodnot. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. K nadměrnému zvýšení však dochází pouze v ojedinělých případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (prostá až adenomatoidní hyperplazie). Podle dosud provedených studií byla tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo žaludečních karcinoidů zjištěna ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3), avšak nebyla pozorována u člověka.

Na základě studií na zvířatech nelze vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem překračující období 1 roku na endokrinní parametry štítné žlázy.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba IPP má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby IPP, navrátily do referenčního rozmezí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná farmakokinetika

Farmakokinetika se po jednorázovém a opakovaném podání neliší. V rozsahu dávek od 10 do 80 mg je kinetika pantoprazolu v plazmě lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

Distribuce

Vazba pantoprazolu na bílkoviny je asi 98 %. Distribuční objem je asi 0,15 l/kg.

Biotransformace

Látka je téměř výhradně metabolizována v játrech. Hlavní metabolickou cestou je demetylace přes CYP2C19 s následnou konjugací se sulfáty; jinou metabolickou cestou je oxidace přes CYP3A4.

Eliminace

Terminální poločas je přibližně 1 hodina a clearance se pohybuje okolo 0,1 l/h/kg. Vyskytlo se několik případů s prodlouženou eliminací. Díky specifické vazbě pantoprazolu na protonovou pumpu parietálních buněk nekoreluje eliminační poločas s mnohem delší dobou trvání účinku (inhibice sekrece kyseliny). Renální eliminace představuje hlavní cestu exkrece (přibližně 80 %) metabolitů pantoprazolu, zbytek je vylučován stolicí. Hlavním metabolitem v séru i v moči je desmethylpantoprazol konjugovaný se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (přibližně 1,5 h) není o mnoho delší než poločas pantoprazolu.

Zvláštní populace

Pomalí metabolizátoři

Přibližně 3 % evropské populace postrádají funkční enzym CYP2C19 a tito lidé se označují jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus pantoprazolu pravděpodobně katalyzován především CYP3A4. Po podání jednorázové dávky 40 mg pantoprazolu byla průměrná plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) přibližně 6násobně vyšší u pomalých metabolizátorů než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace byly zvýšeny přibližně o 60 %. Tato zjištění nemají žádný vliv na dávkování pantoprazolu.

Porucha funkce ledvin

Ke snížení dávky pantoprazolu není nutné přistupovat u pacientů s poruchou funkce ledvin (včetně dialyzovaných pacientů). Stejně jako u zdravých osob, je i u těchto pacientů poločas pantoprazolu krátký. Jen velmi malé množství pantoprazolu je dialyzováno. I když hlavní metabolit má mírně prodloužený poločas (2-3 hod.), je exkrece stále rychlá, a proto nedochází ke kumulaci.

Porucha funkce jater

Ačkoli u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B dle Childa) dochází k prodloužení poločasu na 7 až 9 hodin a hodnoty AUC se zvyšují 5- až 7násobně, zvyšuje se maximální sérová koncentrace v porovnání se zdravými osobami jen mírně, 1,5násobně.

Starší pacienti

Mírné zvýšení hodnot AUC a C_{max} u starších dobrovolníků ve srovnání s mladšími jedinci rovněž není klinicky relevantní.

Pediatrická populace

Po podání jednotlivých intravenózních dávek pantoprazolu 0,8 nebo 1,6 mg/kg dětem ve věku 2–16 let nebyla pozorována významná souvislost mezi clearance pantoprazolu a věkem nebo tělesnou hmotností. AUC a distribuční objem byly v souladu s hodnotami pro dospělé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvouletých studiích karcinogenity na potkanech byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly nalezeny papilomy dlaždicových buněk v přední části žaludku potkanů. Podrobně byl zkoumán mechanismus vedoucí k tvorbě žaludečních karcinoidů při léčbě substituovanými benzimidazoly, což umožňuje učinit závěr, že se jedná o sekundární reakci na nadměrné zvýšení sérových hladin gastrinu, které nastalo u potkanů během chronického podávání vysokých dávek. Ve

dvouletých studiích na hlodavcích byl u potkanů a u myších samic pozorován vyšší počet jaterních nádorů, což bylo interpretováno jako následek vysoké míry metabolismu pantoprazolu v játrech.

Mírné zvýšení výskytu neoplastických změn štítné žlázy bylo pozorováno ve skupině potkanů, kterým byly podávány nejvyšší dávky (200 mg/kg). Výskyt těchto neoplazmat souvisí se změnami odbourávání thyroxinu v játrech potkanů vyvolanými pantoprazolem. Jelikož terapeutická dávka u člověka je nízká, neočekávají se žádné nežádoucí účinky na štítnou žlázu.

V peri- a postnatální reprodukční studii u potkanů hodnotící vývoj kostí byly pozorovány příznaky toxicity u potomstva (mortalita, nižší průměrná tělesná hmotnost, nižší průměrný přírůstek tělesné hmotnosti a snížený růst kostí) při expozicích (C_{max}) odpovídajících přibližně dvojnásobku klinické expozice u člověka. Ke konci fáze zotavení byly parametry kostí napříč skupinami podobné a také vývoj tělesné hmotnosti po období zotavení bez podávání přípravku směřoval k reverzibilitě. Zvýšená mortalita byla hlášena pouze u potkaních mláďat v období před odstavením (do stáří 21 dnů), což podle odhadů odpovídá dětem do věku 2 let. Význam tohoto zjištění pro pediatrickou populaci není jasný. V předchozí peri- a postnatální studii u potkanů s mírně nižšími dávkami nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky při dávce 3 mg/kg ve srovnání s nízkou dávkou 5 mg/kg v této studii.

Výzkumy neodhalily žádné důkazy poškození fertility či teratogenní účinky. Průchod přes placentu byl testován na potkanech a bylo zjištěno, že se zvyšuje s pozdějšími stadii gestace. V důsledku toho je koncentrace pantoprazolu u plodu krátce před porodem zvýšena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Dihydrát dinatrium-edetátu

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky.

Rekonstituovaný roztok:

Fyzikální a chemická stabilita rekonstituovaného injekčního roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Naředěný roztok:

Fyzikální a chemická stabilita rekonstituovaného a naředěného roztoku pro intravenózní podání byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci, naředění a prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička z trubicového čirého skla třídy I s 20mm hrdlem, uzavřená 20mm šedou brombutylovou pryžovou zátkou a utěsněná hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým diskem.

Velikosti balení: 1, 5, 10 a 20 injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituovaný roztok:

Roztok připravený k použití se připraví vstříknutím 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující prášek. Tento roztok lze podávat přímo.

Rekonstituovaný injekční roztok je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 24 hodin při 25 °C.

Naředěný roztok:

Injekční lahvička obsahující prášek se rekonstruuje 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), který se dále zředí 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 0,9% nebo 100 ml injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) (tj. hladina koncentrace okolo 0,4 mg/ml).

Takto získaný rekonstituovaný a naředěný roztok léčivého přípravku je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní po dobu 12 hodin s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) při 25 °C. K ředění mají být použity plastové nádoby.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Přípravek Pantoprazole AptaPharma nesmí být připravován nebo mísen s jinými rozpouštědly, než jsou uvedena.

Tento přípravek má být podáván intravenózně po dobu 2–15 minut.

Obsah injekční lahvičky je určen pouze k jednorázovému použití. Všechny nespotřebovaný zbytek přípravku v nádobě nebo přípravek, jehož vzhled se změnil (např. pokud je pozorován zákal nebo sraženina), musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Vzhled přípravku po rekonstituci je čirý bezbarvý až nažloutlý roztok.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

09/564/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2025