

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazole Olikla 40 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku pro injekční roztok obsahuje 40 mg pantoprazolu (jako 44,94 mg seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý nebo téměř bílý lyofilizovaný prášek porézního vzhledu.

pH roztoku je 8,5–11.

Osmolalita roztoku je 0,260–0,330 osmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pantoprazole Olikla 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 příslušným lékařským dohledem.

Intravenózní podání přípravku Pantoprazole Olikla je doporučeno pouze tehdy, pokud není vhodná perorální léčba. Jsou k dispozici data o intravenózním podávání přípravku po dobu až 7 dnů. Proto jakmile je možné přejít na perorální terapii, je třeba intravenózní léčbu pantoprazolem ukončit a pokračovat místo ní v podávání 40 mg pantoprazolu perorálně.

Dávkování

Žaludeční a duodenální vředy, refluxní ezofagitida

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

Zollingerův–Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece

Pro dlouhodobou léčbu Zollingerova–Ellisonova syndromu a jiných stavů patologické hypersekrece má být léčba u pacientů zahájena denní dávkou 80 mg přípravku Pantoprazole Olikla. Poté může být dávka zvyšována nebo snižována podle potřeby stanovené měřením kyselé žaludeční sekrece.

U dávek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně. Dočasné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu denně je možné, ale takto zvýšená dávka nemá být podávána déle, než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti.

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

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce jater

Denní dávka 20 mg pantoprazolu (polovina injekční lahvičky se 40 mg pantoprazolu) nemá být překročena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pantoprazolu v dávce 40 mg ve formě prášku pro injekční roztok u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Přípravek Pantoprazole Olikla se proto nedoporučuje podávat pacientům mladším 18 let.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale žádná doporučení ohledně dávkování nemohou být stanovena.

Způsob podání

Roztok připravený k podání vznikne rekonstitucí v 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Návod k přípravě roztoku je uveden v bodě 6.6. Připravený roztok může být podán přímo, nebo po smísení se 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčního roztoku glukózy 55 mg/ml (5%).

Po přípravě musí být roztok použit do 12 hodin.

Přípravek má být podáván intravenózně po dobu 2–15 minut.

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

Maligní onemocnění žaludku

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrývat příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpozdí stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoli varovný příznak (např. výrazný nezáměrný úbytek tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hematemaze, anémie nebo meléna) a v případě podezření na přítomnost nebo potvrzení přítomnosti žaludečního vředu, je třeba vyloučit maligní onemocnění.

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 hodnot jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Současné podávání s inhibitory HIV proteázy

Současné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy, jejichž absorpce je závislá na pH v žaludku, jako je atazanavir, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.5).

Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi

Léčba přípravkem Pantoprazole Olikla 40 mg může vést k lehce zvýšenému riziku výskytu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi *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, závrať 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 hypomagnezemie (např. diuretika), má lékař zvážit vyšetření hladiny hořčíku před zahájením léčby IPP a pravidelně během léčby.

Fraktury kostí

IPP, zejména pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko fraktur celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších pacientů nebo osob s dalšími známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou IPP zvyšovat celkové riziko fraktur o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacientům s rizikem osteoporózy má být poskytována péče podle současných klinických pokynů a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a vápníku.

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).

Pacienti mají být poučeni o jejich znamkách a příznacích a má u nich být pečlivě sledován výskyt kožních reakcí. Objeví-li se známky a příznaky naznačující výskyt těchto reakcí, je nutné podávání pantoprazolu okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)

S podáváním IPP jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečnímu záření, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit ukončení léčby přípravkem Pantoprazole Olikla. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým IPP, může zvyšovat riziko SCLE i při podávání jiných IPP.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Pantoprazole Olikla přerušit alespoň 5 dní před měřením hodnoty 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 IPP.

Sodík

Tento léčivý 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 pH-dependentní absorpční farmakokinetikou

Z důvodu výrazné a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol ovlivnit absorpci jiných léčivých přípravků, jejichž biologická dostupnost závisí na hodnotě pH v žaludku, např. některých azolových antimykotik, jako jsou ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, a dalších léčiv, jako je erlotinib.

Inhibitory HIV proteázy

Souběžné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy, jejichž absorpce je závislá na pH v žaludku, jako je atazanavir, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4).

Pokud je kombinace inhibitoru HIV proteázy a IPP posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. virová nálož). Nemá být překročena denní dávka pantoprazolu 20 mg. Dávkování inhibitoru HIV proteázy může být nutné upravit.

Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Současné podávání pantoprazolu a warfarinu nebo fenprokumonu neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu, fenprokumonu nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Nicméně byly hlášeny případy zvýšení INR a protrombinového času u pacientů užívajících IPP a warfarin nebo fenprokumon současně. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí pacienta. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonem mají být sledováni pro zvýšení INR a protrombinového času.

Methotrexát

Během současného použití vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a IPP bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladiny methotrexátu. Proto v případech, kdy se podávají vysoké dávky methotrexátu, například u zhoubného nádorového onemocnění nebo psoriázy, se musí zvážit dočasné přerušování léčby pantoprazolem.

Jiné studie interakcí

Pantoprazol je rozsáhle metabolizován v játrech prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. Hlavní cestou metabolizace je demethylace prostřednictvím CYP2C19 a mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4.

Studie interakcí s léčivými přípravky metabolizovanými těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibeklamid, nifedipin, perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a ethinylestradiolu, neodhalily žádné klinicky významné interakce.

Interakce pantoprazolu s jinými léčivými přípravky nebo sloučeninami, které jsou metabolizovány pomocí stejného enzymatického systému, nelze vyloučit.

Výsledky z řady studií interakcí demonstrují, že pantoprazol neovlivňuje ani metabolismus léčivých látek metabolizovaných enzymy CYP1A2 (kofein, theofylin), CYP2C9 (piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (jako metoprolol), CYP2E1 (ethanol), ani že nezasahuje do absorpce digoxinu související s p-glykoproteinem.

Nebyly zaznamenány interakce se současně podávanými antacidy. Zároveň byly provedeny studie interakcí 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. Snížení dávky může být zváženo u pacientů léčených dlouhodobě vysokými dávkami pantoprazolu nebo u pacientů s poruchou funkce jater.

Induktory ovlivňující enzymy CYP2C19 a CYP3A4, jako je rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou snižovat plazmatické koncentrace IPP, které jsou metabolizovány prostřednictvím těchto enzymatických systémů.

Interakce při laboratorních testech na drogy

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300–1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu pantoprazolu.

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

Podávání přípravku Pantoprazole Olikla 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 nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Pantoprazole Olikla.

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 závrať a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou, pacient nemá řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt 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 ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Na nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh není možné aplikovat frekvence nežádoucích účinků, proto jsou uvedeny pod frekvencí „není známo“.

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky pantoprazolu v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení na trh

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Třída orgánových systémů					
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a zvýšení hodnot lipidů (triacylglycerolů, cholesterolu); Změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie; Hypomagnezemie (viz bod 4.4); Hypokalcemie ⁽¹⁾ ; Hypokalemie
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a jakékoli zhoršení deprese)	Dezorientace (a jakékoli zhoršení dezorientace)	Halucinace; Zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů, jakož i zhoršení těchto příznaků, pokud jsou již přítomny)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy; Závrať	Poruchy chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění/ rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)	Průjem; Nauzea/zvracení; Břišní distenze a nadmutí břicha; Zácpa; Sucho v ústech; Bolest břicha a břišní diskomfort			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (aminotransferázy, γ -GT)	Zvýšená hodnota bilirubinu		Hepatocelulární poškození; Žloutenka; Hepatocelulární selhání

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka/exantém/ erupce; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevensův– Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom (TEN); Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS); Erythema multiforme; Fotosenzitivita; Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)	Artralgie; Myalgie		Svalový spasmus ⁽²⁾
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointersticiáln í nefritida (TIN) (s možnou progresí k renálnímu selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Trombo- flebitida v místě injekce	Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; Periferní edém		

¹ Hypokalcemie a/nebo hypokalemie mohou být spojeny s výskytem hypomagnezemie (viz bod 4.4).

² Svalový spasmus jako důsledek poruchy elektrolytové rovnováhy.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Žádné příznaky předávkování u člověka nejsou známy.

Dávky do 240 mg aplikované intravenózně po dobu dvou minut byly dobře tolerovány. Jelikož se pantoprazol výrazně váže na proteiny, není jednoduché ho dialyzovat.

V případě předávkování s klinickými známkami intoxikace neexistují žádná specifická terapeutická doporučení kromě symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC02

Mechanismus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, který inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickou blokadou 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 (podobně jako u 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 neliší po jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí 10–80 mg je plazmatická kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

Distribuce

Vazba pantoprazolu na proteiny krevní plazmy je přibližně 98 %. Distribuční objem činí přibližně 0,15 l/kg.

Biotransformace

Látka je metabolizována téměř výhradně v játrech. Hlavní cestou metabolismu je demethylace prostřednictvím CYP2C19 s následnou konjugací se sulfátem, mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4.

Eliminace

Terminální poločas je přibližně 1 hodina a clearance se pohybuje okolo 0,1 l/h/kg. Vyskytlo se několik případů se zpožděnou 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

Při podávání pantoprazolu pacientům s poruchou funkce ledvin (včetně dialyzovaných pacientů) není nutné snížení dávky. Stejně jako u zdravých jedinců je poločas pantoprazolu krátký. Jen velmi malé množství pantoprazolu je dialyzováno. Ačkoli hlavní metabolit má mírně opožděný poločas (2–3 h), exkrece je přesto rychlá, a tudíž nedochází ke kumulaci.

Porucha funkce jater

Ačkoli u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B podle Childa) se hodnota poločasu zvyšuje na 7 až 9 h a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 5 až 7, maximální sérové koncentrace se zvyšují jen mírně, o faktor 1,5, ve srovnání se zdravými jedinci.

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 nebyly pozorovány významné souvislosti 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 gastrických 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

Dihydrát dinatrium-edetátu
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

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

Před otevřením: 2 roky.

Po rekonstituci, nebo rekonstituci a naředění, byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 12 hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná injekční lahvička (třídy I), šedá chlorbutylová zátka, hliníkový uzávěr s bílým plastovým odtrhovacím víčkem, příbalová informace, krabička.

Velikost balení

1, 5, 10 nebo 50 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

Rekonstituce

10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) se vstříkne do injekční lahvičky s lyofilizovaným práškem. Rekonstituovaný roztok má být čirý, průhledný, bezbarvý nebo mírně nažloutlý.

Ředění

Připravený injekční roztok může být podán přímo nebo po smíchání se 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčního roztoku glukózy 55 mg/ml (5%). K ředění mají být použity skleněné nebo plastové nádoby.

Po rekonstituci, nebo rekonstituci a naředění, byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Pantoprazole Olikla nemá 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), je třeba zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.

Náměstí Smiřických 42

281 63 Kostelec nad Černými lesy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

09/428/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 5. 2024