

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ozzion 40 mg prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Množstvo účinnej látky po rekonštitúcii je 4 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok s poréznym vzhľadom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Ozzion je indikovaný u dospelých na liečbu:

- refluxnej ezofagitídy,
- žalúdočného a dvanástnikového vredu,
- Zollingerov-Ellisonovho syndrómu a iných patologických hypersekrečných stavov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má podávať zdravotnícky pracovník pod náležitým lekársym dohľadom.

Intravenózne podávanie Ozzionu sa odporúča len v prípadoch, keď nie je vhodná perorálna aplikácia. V dostupných údajoch je zaznamenané intravenózne podávanie v trvaní do 7 dní. Tak rýchlo ako je to možné, sa preto má intravenózna liečba pantoprazolom ukončiť a namiesto toho má byť podaných 40 mg pantoprazolu perorálne.

#### Dávkovanie

##### Žalúdočný a dvanástnikový vred, refluxná ezofagitída

Odporúčaná intravenózna dávka je jedna injekčná liekovka Ozzionu (40 mg pantoprazolu) denne.

##### Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekreciou žalúdočnej kyseliny

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavoch s hypersekreciou žalúdočnej kyseliny sa má liečba začať s dávkou 80 mg pantoprazolu. Na základe merania sekrécie žalúdočnej kyseliny, sa dávka môže potom podľa potreby upraviť smerom hore alebo dole. Pri dávkach vyšších ako 80 mg denne sa má dávka rozdeliť na dve denné dávky. Možné je dočasné zvýšenie dávky nad 160 mg pantoprazolu denne, ale nemá sa aplikovať dlhšie ako je potrebné na adekvátnu kontrolu tvorby kyseliny.

Ak je potrebné rýchlo dosiahnuť kontrolu nad produkciou kyseliny, u väčšiny pacientov je počiatočná dávka 2 x 80 mg Ozzionu dostatočná na pokles produkcie kyseliny do cieľového rozmedzia (<10 mEq/h) do jednej hodiny.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nemá denná dávka prekročiť 20 mg pantoprazolu (polovica liekovky obsahujúcej 40 mg pantoprazolu, pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Ozzionu 40 mg prášku na injekčný roztok u detí vo veku do 18 rokov nebola stanovená. Ozzion 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 neboli vydané žiadne odporúčania pre dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Injekčný roztok na aplikáciu sa pripraví zmiešaním s 10 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekciu. Spôsob prípravy je uvedený v časti 6.6. Pripravený roztok sa môže aplikovať priamo, alebo po zmiešaní so 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekciu alebo glukózy 55 mg/ml (5%) roztoku na injekciu.

Po príprave sa musí roztok použiť do 12 hodín.

Pripravený liek sa má aplikovať 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**

#### *Žalúdočná malignita*

Symptomatická odpoveď organizmu na pantoprazol môže maskovať príznaky žalúdočnej malignity a môže oddialiť stanovenie diagnózy. Keď sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. výrazné, neúmyselné zníženie telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, vracanie krvi, anémia alebo krv v stolici) a je podozrenie na žalúdočný vred alebo je diagnostikovaný, má sa vylúčiť malignita.

Pokiaľ príznaky pretrvávajú napriek adekvátnej liečbe, musí sa zvážiť ďalšie vyšetrenie.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú počas liečby pantoprazolom pravidelne monitorovať pečeňové enzýmy, hlavne pri dlhodobej liečbe. Ak hladina pečeňových enzýmov stúpne, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.2).

#### *Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteáz*

Neodporúča sa súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia je závislá na kyslom pH žalúdka, ako je atazanavir, kvôli výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

### *Gastrointestinálne infekcie zapríčinené baktériami*

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

### *Hypomagneziémia*

Závažná hypomagneziémia bola zriedkavo hlásená u pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, užívaných najmenej tri mesiace, vo väčšine prípadov jeden rok.

Závažné príznaky hypomagneziémie, ako sú únava, tetania, delírium, kŕče, závraty a komorová arytmia sa objavujú nepozorovane a preto môžu byť z tohto dôvodu ľahko prehliadnuté.

Hypomagneziémia môže viesť k hypokalciémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov po prerušení liečby s PPI a po následnej náhradnej liečbe horčíkom nastalo zlepšenie stavu hypomagneziémie (a hypomagneziémie spojenej s hypokalciémiou a/alebo hypokaliémiou).

Zdravotnícki pracovníci majú zvážiť pravidelné meranie hladín horčíka ešte pred nasadením alebo v priebehu liečby s PPI, u pacientov, u ktorých sa očakáva dlhodobá liečba alebo u pacientov, ktorí užívajú PPI s liekmi ako digoxín, alebo s inými liekmi (napr. diuretiká), ktoré tiež môžu spôsobiť hypomagneziémiu.

### *Zlomeniny kostí*

Inhibítory protónovej pumpy, zvlášť ak sa používajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu zvýšiť riziko zlomenín bedrového kľbu, 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 fraktúry o 10-40%. Niektoré z tohto nárastu môžu byť spôsobené inými rizikovými faktormi. Pacientom s rizikom vzniku osteoporózy má byť poskytovaná starostlivosť v súlade s platnými klinickými smernicami a mali by mať zabezpečený dostatočný prísun vitamínu D a vápnika.

### *Subakútny kožný lupus erythematosus (SCLE, Sub-acute cutaneous lupus erythematosus)*

Inhibítory protónovej pumpy sú spojené s veľmi zriedkavým výskytom prípadov SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, a to najmä na miestach kože vystavených slnku, a ak je tento výskyt sprevádzaný artralgiou, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť ukončenie liečby Ozzionom. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítormi protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítoroch protónovej pumpy.

### *Interferencia s laboratórnymi testami*

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Ozzionom sa má zastaviť aspoň na 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 ukončení liečby inhibítormi protónovej pumpy.

### Pomocné látky

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Lieky s farmakokinetikou absorpcie závislej na pH*

Z dôvodu silnej a dlhotrvajúcej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť vstrebávanie liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitou podmienkou biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, napr. u niektorých azolových antimykotík, ako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol alebo u iných liečiv ako je erlotinib.

### *Inhibítory HIV proteáz*

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia závisí od pH žalúdočných kyselín, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4).

Ak sa kombinácia inhibítorov HIV proteáz s inhibítormi protónovej pumpy považuje za nevyhnutnú, odporúča sa dôsledné klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Nesmie sa presiahnuť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Nutná môže byť úprava dávkovania inhibítorov HIV proteáz.

#### *Antikoagulanciá kumarínového typu (fenprokumón alebo warfarín)*

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvňuje farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu alebo hodnotu INR. Avšak, boli hlásené zvýšené hodnoty INR/protrombínového času u pacientov súbežne užívajúcich inhibítory protónovej pumpy s warfarínom alebo fenprokumónom. Zvýšená hodnota INR/protrombínového času môže viesť k zvýšenému krvácaniu, dokonca až k smrti. Preto pacienti liečení pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom majú byť sledovaní kvôli riziku zvýšenia hodnoty INR/protrombínového času.

#### *Metotrexát*

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

#### *Štúdie iných interakcií*

Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni enzýmovým systémom cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia systémom CYP2C19, inou metabolickou cestou je oxidácia systémom CYP3A4.

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

Interakcie pantoprazolu s inými liekmi alebo zložkami liekov, ktoré sa metabolizujú rovnakými systémami enzýmov, nie sú vylúčené.

Výsledky mnohých interakčných štúdií dokazujú, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus zlúčenín metabolizovaných systémom CYP1A2 (ako je kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako je piroxicam, diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako je metoprolol), CYP2E1 (ako je etanol) ani neinterferuje s p-glykoproteínom, ktorý je spojený s absorpciou digoxínu.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Vykonali sa aj interakčné štúdie so súbežným podávaním pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Žiadne klinicky významné interakcie sa nezistili.

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

Inhibítory CYP2C19, ako je napr. fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. Môže byť zvážené zníženie dávky u pacientov liečených dlhodobo vysokými dávkami pantoprazolu, alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene.

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

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

### Gravidita

Priemerné množstvo údajov od tehotných žien (medzi 300 – 1000 výsledkov od tehotných žien)

nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo feto/novorodeneckú toxicitu pantoprazolu.

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

Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Ozzionu v tehotenstve.

#### Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského mlieka, ale vylučovanie do materského mlieka u žien bolo zaznamenané. Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť. Z uvedených dôvodov pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/zdržaní sa liečby Ozzionom je nutné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Ozzionom pre ženu.

#### Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa neobjavil žiadny dôkaz o narušenej fertilitate po podaní pantoprazolu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

Môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie ako závraty a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Pri ich výskyte pacienti nemajú viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Dá sa predpokladať, že nežiaduce reakcie sa vyskytnú u približne 5 % pacientov.

V tabuľke nižšie sú zaznamenané nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s užívaním pantoprazolu usporiadané podľa nasledovného hodnotenia frekvencií 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). U všetkých nežiaducich reakcií, ktoré boli zaznamenané po uvedení na trh nie je možné aplikovať frekvenciu výskytu, preto sa uvádzajú ako „neznáma frekvencia“.

V každej skupine frekvencií sa nežiaduce reakcie uvádzajú v klesajúcom poradí závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie súvisiace s pantoprazolom zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení na trh.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky				
	Frekvencia				
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopenia; leukopénia; pancytopenia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia a nárast lipidov (triglyceridy,		hyponatrémia; hypomagnez-

			cholesterol); zmeny hmotnosti		mia (pozri časť 4.4); hypokalcémia <sup>(1)</sup> ; hypokalémia <sup>(1)</sup>
<b>Psychické poruchy</b>		poruchy spánku	depresia (a všetky jej zhoršenia)	dezorientácia (a všetky jej zhoršenia)	halucinácie; zmätenosť (najmä u pacientov s predispozíciou, ako aj zhoršenie príznakov v prípade už prítomných príznakov)
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolesť hlavy; závrat	poruchy chuti		parestézia
<b>Poruchy oka</b>			poruchy videnia/ rozmazané videnie		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	glandulárne polypy fundu (benigne)	hnačka; nevoľnosť/ vracanie; abdominálna distenzia a nadúvanie; zápcha; sucho v ústach, abdominálna bolesť a diskomfort			mikroskopická kolitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		zvýšenie pečerých enzýmov (transamináz, γ-GT)	zvýšený bilirubín		hepatocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatocelulárne zlyhanie
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vyrážka/ exantém/ erupcia; svrbenie	žihľavka; angioedém		Stevensov- Johnsonov syndróm; Lyellov syndróm; multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4); lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		zlomenina bedrového kĺbu, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	artralgia; myalgia		svalové kŕče <sup>(2)</sup>
<b>Poruchy obličiek a močovej sústavy</b>					intersticiálna nefritída (s možnosťou progresie do zlyhania obličiek)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			gynekomastia		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	tromboflebitída na mieste vpichu injekcie	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 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. Systémové podanie až do 240 mg aplikované intravenózne dlhšie ako 2 minúty bolo dobre tolerované. Pantoprazol sa vo veľkom rozsahu viaže na proteíny, preto nie je jednoducho dialyzovateľný. Pri predávkovaní s klinickými príznakmi intoxikácie, okrem zavedenia symptomatickej a podpornej liečby, nie sú odporúčané žiadne špecifické terapeutické postupy.

## 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 špecifickým účinkom na protónovú pumpu parietálnych buniek.

Pantoprazol konvertuje na aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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<sub>2</sub> receptorov, liečba pantoprazolom má za následok redukciu kyslosti v žalúdku a úmerne s redukciou kyslosti vzostup hladiny gastrínu. Vzostup hladiny gastrínu je reverzibilný. Pretože pantoprazol sa viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže ovplyvniť sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholí, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký pri podávaní lieku perorálne alebo intravenózne.

### Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrínu nalačno sa po aplikácii pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom užívaní väčšinou neprekračujú hornú hranicu referenčného rozpätia. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu väčšinou zdvojnásobuje. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho sa u menšieho počtu pacientov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sú popísané v štúdiách na zvieratách (časť 5.3) u ľudí nezistila.

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

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

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré 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 mg do 80 mg zostáva kinetika pantoprazolu v plazme lineárna po perorálnom aj po intravenóznom podaní.

### Distribúcia

Pantoprazol sa z 98% viaže na sérové bielkoviny. Distribučný objem je okolo 0,15 l/kg.

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pomalí metabolizéri*

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný CYP2C19 enzým, preto sa nazývajú pomaly metabolizujúci. U týchto jedincov metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu priemerná plocha pod krivkou vyjadrujúcou vzťah plazmatická koncentrácia-čas bola približne 6-násobne vyššia u pomaly metabolizujúcich ako u jedincov s funkčným CYP2C19 enzýmom (extenzívne metabolizujúci). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie boli vyššie o približne 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

#### *Porucha funkcie obličiek*



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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pediatrická populácia*

Po aplikácii jednorazovej i.v. dávky pantoprazolu 0,8 alebo 1,6 mg/kg deťom vo veku 2 – 16 rokov nebol významný vzťah medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo hmotnosťou. AUC a distribučný objem boli v rozsahu zodpovedajúcom údajom u dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

V dvojročných štúdiách kancerogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné neoplazmy. Okrem toho boli v jednej štúdií zaznamenané papilómy zo skvamózných buniek v oblasti ústia pažeráka potkanov. Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov substituovaných benzimidazolmi sa dôkladne preskúmal a dovoľuje 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 myšičiek, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej miery metabolizácie pantoprazolu v pečeni.

Nepatrne 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 navrhutej 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 fázy zotavenia 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 odhaduje na vek detí do 2 rokov. Význam týchto nálezov pre pediatrickú populáciu je nejasný. 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.

Štúdie nepreukázali zhoršenie plodnosti alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov, pričom sa zistilo, 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**

edetán 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 liekovka: 2 roky

Po rekonštitúcii alebo po rekonštitúcii a nariedení bola chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek spotrebovať okamžite. Ak sa nespotrebuje okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred použitím zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 12 hodín pri teplote do 25 °C.

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

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Spôsob uchovávania pripraveného a/alebo nariedeného lieku pozri v časti 6.3.

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

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I uzavretá sivou chlórbutylovou zátkou a utesnená hliníkovým uzáverom. Veľkosti balenia: 1, 10, 50 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Injekčný roztok na aplikáciu sa pripraví pridaním 10 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekciu do liekovky s práškom. Po príprave vznikne číry, priehľadný, bezfarebný alebo mierne žltkastý roztok. Tento roztok sa môže aplikovať priamo, alebo sa môže aplikovať po zmiešaní so 100 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekciu alebo glukózy 55 mg/ml (5%) roztoku na injekciu. Na riedenie sa majú použiť sklenené alebo plastové obaly.

Po rekonštitúcii alebo po rekonštitúcii a nariedení bola chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek spotrebovať okamžite. Ak sa nespotrebuje okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred použitím zodpovedá používateľ.

Ozzion nemá byť pripravený ani zmiešaný s inými rozpúšťadlami, ako sú uvedené.

Pripravený liek sa má aplikovať intravenózne počas 2 – 15 minút.

Obsah liekovky je len na jedno použitie. Akýkoľvek zvyšok v liekovke alebo viditeľne zmenený liek (napr. zakalený, vyzrážaný) sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Plastové vrecká na rekonštitúciu: perfúzne vrecká polycínového typu s twist-off uzáverom na riedenie.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

09/0160/22-S

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

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022