

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

CONTROLOC i.v.  
40 mg prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg pantoprazolu (ako pantoprazol sodný).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.  
Biely až takmer biely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

**CONTROLOC i.v. je indikovaný u dospelých na:**

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek majú podávať zdravotnícki pracovníci pod primeraným medicínskym dohľadom.

Intravenózne podávanie CONTROLOCU i.v. sa odporúča iba v prípadoch, keď nie je vhodná perorálna aplikácia pantoprazolu. V dostupných údajoch je zaznamenané intravenózne podávanie až do 7 dní. Tak rýchlo ako je to možné, sa preto má intravenózna liečba liekom CONTROLOC i.v. ukončiť a namiesto toho má byť podané 40 mg pantoprazolu perorálne.

#### Dávkovanie

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

Odporúčaná intravenózna dávka je 1 liekovka CONTROLOCU i.v. (40 mg pantoprazolu) denne.

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

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavoch s hypersekréciou žalúdočnej kyseliny sa liečba má začať s dávkou 80 mg CONTROLOCU. 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 CONTROLOCU i.v. dostatočná na pokles produkcie kyseliny do cieľového rozmedzia (<10 mEq/h) do jednej hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

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

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

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

*Starší pacienti*

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

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku CONTROLOC i.v. u detí vo veku do 18 rokov nebola stanovená. CONTROLOC i.v. 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 závažným poškodením pečene sa majú počas liečby pantoprazolom pravidelne monitorovať pečeňové enzýmy, hlavne pri dlhodobej liečbe. Ak hladina pečeňových enzýmov stúpne, liečba sa má prerušiť (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 CONTROLOCOM i.v. môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií vyvolaných baktériami ako je *Salmonella*, *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

### *Hypomagneziémia*

Ťažká 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 hypokalcémii 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 hypokalcémiou a/alebo hypokaliémiou).

Zdravotnícki pracovníci by mali 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 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 fraktúry o 10-40%. Niektoré z tohto nárastu môžu byť spôsobené inými rizikovými faktormi. Pacientom s osteoporózou by mala byť poskytovaná starostlivosť v súlade s platnými klinickými smernicami a mali by mať zabezpečený dostatočný prísun vitamínu D a vápnika.

### *Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)*

V súvislosti s používaním pantoprazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť o ich prejavoch a príznakoch a dôkladne sledovať výskyt kožných reakcií.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce takéto reakcie, podávanie pantoprazolu sa má okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu.

### *Subakútny kožný lupus erythromatosus (SCLE)*

Inhibítory protónovej pumpy sú spojené so 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 CONTROLOCOM i.v.

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 CONTROLLOCOM i.v. 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.

#### *Controlloc i.v. obsahuje sodík*

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, itrakonazol, 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 štúdií mnohých interakcií dokazujú, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus zlúčenín metabolizovaných systémom CYP1A2 (ako je kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako je piroxikam, diklofenak, naproxen), 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.

U ľudí sa vykonali aj štúdie kinetiky interakcií pri súbežnom podávaní 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 zväžené 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.

#### Interakcie pri laboratórnych testoch na drogy

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

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

### Gravidita

Priemerné množstvo údajov od gravidných žien (medzi 300 – 1000 výsledkov od tehotných žien) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo fetu/novorodeneckú toxicitu pantoprazolu.

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

Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu CONTROLOCU i.v. v tehotenstve.

### Dojčenie

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

### Fertilita

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

## **4.7 Oplyvnenie 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 účinky 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 účinky sa vyskytnú u približne 5% pacientov.

V tabuľke sú zaznamenané nežiaduce účinky 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 (z dostupných údajov).

U všetkých nežiaducich účinkov, 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 účinky uvádzajú v klesajúcom poradí závažnosti.

Tabuľka1. Nežiaduce účinky pantoprazolu zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení na trh.

<b>Frekvencia</b> <b>Trieda</b> <b>orgánových</b> <b>systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopénia; leukopénia; pancytopenia	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy a cholesterol); zmeny hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalciémia <sup>(1)</sup> ; hypokaliémia <sup>(1)</sup>
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresie (a všetky agravácie)	dezorientácia (a všetky agravácie)	halucinácie; zmätenosť (zvlášť u predisponovaných pacientov ako aj agravácia týchto príznakov, ak už existujú)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy; závraty	poruchy chuti		parestézia

<b>Frekvencia</b> <b>Trieda</b> <b>orgánových</b> <b>systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy oka			poruchy videnia; zahmlené videnie		
Poruchy gastrointestinálne- ho traktu	glandulárne polypy fundu (benígne)	hnačka; nauzea/vracanie; abdominálna; distenzia a nadúvanie; zápcha; sucho v ústach; bolesť brucha a diskomfort			mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, GGT)	zvýšenie hladiny bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatocelulárne zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka /exantém/; erupcie; svrbenie	žihľavka; angioedém		Stevensov- Johnsonov syndróm; Leyllov syndróm (TEN); lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS); multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojového tkaniva		zlomenina bedrového kĺbu, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	bolesť kĺbov; bolesť svalov		Svalové krčce <sup>(2)</sup>
Poruchy obličiek a močových ciest					Tubulointersticiál na nefritída (TIN) (s možnosťou progresie do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného			gynekomastia		

<b>Frekvencia</b> <b>Trieda</b> <b>orgánových</b> <b>systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
systému a prsníkov					
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	tromboflebitída v mieste podania injekcie	slabosť; únava; 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: 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 zníženú sekréciu 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 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 CYP2C1 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 stredná 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). Stredná maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia o približne 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov so zníženou funkciou 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 pacienti*

Mierne zvýšenie AUC a  $C_{max}$  u starších pacientov 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 myších samičiek, 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**

dihydrát dinátriumedetátu  
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

Dokázaná chemická a fyzikálna stabilita pripraveného alebo pripraveného a nariedeného roztoku je 12 hodín pri 25°C.

Z mikrobiologického pohľadu sa má liek použiť ihneď.

Ak sa nepoužije ihneď, za dobu a podmienky uchovávania zodpovedá užívateľ.

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

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Spôsob uchovávania pripraveného a nariedeného roztoku pozri v časti 6.3.

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

10 ml liekovka z bezfarebného skla (typ I) s hliníkovým obrubovým uzáverom, šedou gumenou zátkou obsahuje 40 mg prášku na injekciu.

Veľkosť balenia: 1 liekovka a multibalenie s 5 (5x1) liekovkami s práškom na injekciu.

Nemocničné balenie: 1 liekovka, multibalenie s 5 (5x1), 10 (10x1) a 20 (20x1) liekovkami s práškom na injekciu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Injekčný roztok sa pripraví injikovaním 10 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekciu do liekovky s práškom. Po príprave vznikne číry nažltlý 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 s glukózou 55 mg/ml (5%) roztoku na injekciu. Na riedenie sa majú použiť sklenené alebo plastové obaly.

Dokázaná chemická a fyzikálna stabilita pripraveného alebo pripraveného a nariedeného roztoku je 12 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického pohľadu sa má liek použiť ihneď.

CONTROLOC i.v. sa nemá pripravovať alebo miešať s inými rozpúšťadlami okrem hore uvedených.

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 musí znehodnotiť v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str.2  
D-78467 Konstanz  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

09/0266/03-S

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

Dátum prvej registrácie: 15. august 2003  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. október 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.emea.europa.eu/>.