

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazol Kalceks 40 mg prášek pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.  
Bílý nebo téměř bílý homogenní porézní koláč lyofilizátu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Pantoprazol je indikován u dospělých k léčbě:

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčivý přípravek má být podáván zdravotnickým pracovníkem a za náležitého lékařského dohledu.

Intravenózní podání pantoprazolu je doporučeno pouze v případě, kdy není vhodná perorální léčba. Jsou k dispozici údaje o intravenózním podání přípravku po dobu do 7 dnů. Proto jakmile je možné přejít na perorální léčbu, je třeba intravenózní podávání pantoprazolu ukončit a místo něj pokračovat v léčbě 40 mg pantoprazolu perorálně.

#### Dávkování

*Žaludeční a duodenální vředy, refluxní ezofagitida*  
Doporučená dávka je 40 mg pantoprazolu denně.

#### *Zollingerův-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece*

Pro dlouhodobou léčbu Zollingerova-Ellisonova syndromu a jiných stavů patologické hypersekrece je doporučená úvodní dávka 80 mg pantoprazolu denně. Následně může být dávka upravena podle výsledků měření kyselé žaludeční sekrece. Při dávkách vyšších než 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně. Přechnodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno po delší dobu, než je nezbytné pro adekvátní kontrolu sekrece žaludeční kyseliny.

Pokud je nutná rychlá regulace sekrece žaludeční kyseliny, je úvodní dávka 2x 80 mg pantoprazolu u většiny pacientů dostačující ke snížení produkce žaludeční kyseliny do cílového rozmezí (< 10 mekv/h) během jedné hodiny.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena denní dávka 20 mg pantoprazolu (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost intravenózního pantoprazolu nebyla u dětí a dospívajících ve věku do 18 let stanovena. Proto není doporučeno používat tento přípravek u dětí a dospívajících do 18 let věku. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2. Nicméně, na základě těchto údajů nemohou být stanovena žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Intravenózní podání.

Tento léčivý přípravek musí být před použitím rekonstituován, nebo rekonstituován a naředěn. Má být podáván intravenózně po dobu 2-15 minut.

Návod k rekonstituci, nebo k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním 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**

### Maligní onemocnění žaludku

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a zpozdí stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoli varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméze, anémie nebo meléna) a v případě podezření na přítomnost nebo potvrzení 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 hladiny jaterních enzymů. V případě zvýšení hladin jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

### Současné podávání s inhibitory HIV proteáz

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

### Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi

Léčba pantoprazolem může vést k lehce zvýšenému riziku výskytu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi rodu *Salmonella*, *Campylobacter* nebo *C. difficile*.

### Hypomagnezemie

U pacientů léčených inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, po dobu alespoň tří měsíců, ale ve většině případů po dobu jednoho roku, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezemie. Hypomagnezemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrať a ventrikulární arytmie, ale počáteční příznaky mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. Hypomagnezemie může vést k hypokalcemii a/nebo hypokalemii (viz bod 4.8).

U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení hypomagnezemie (a hypokalcemie a/nebo hypokalemie spojené s hypomagnezemií) po zahájení suplementace hořčíkem a ukončení léčby inhibitory protonové pumpy.

U pacientů, u nichž je předpokládána dlouhodobá léčba nebo kteří užívají inhibitory protonové pumpy společně s digoxinem nebo léčivými přípravky, které mohou způsobit hypomagnezemií (např. diuretika), má lékař zvážit stanovení hladiny hořčíku před zahájením léčby IPP a pravidelně v jejím průběhu.

#### Zlomeniny kostí

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního femuru, distálního předloktí a obratlů, zejména u starších pacientů nebo při přítomnosti jiných známých rizikových faktorů. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko zlomenin o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacientům s rizikem osteoporózy má být poskytována péče v souladu s platnými klinickými doporučeními a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a vápníku.

#### Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

Inhibitory protonové pumpy jsou spojeny s velmi vzácnými 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 Pantoprazol Kalceks. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory 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 této interferenci předešlo, je třeba léčbu přípravkem Pantoprazol Kalceks přerušit alespoň na 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 14 dnů po přerušení léčby inhibitory protonové pumpy.

#### Pomocné látky

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 farmakokinetikou absorpce

Z důvodu výrazné a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol snížit absorpci léčivých přípravků, u kterých je kyselé pH žaludku důležitým faktorem perorální biologické dostupnosti (např. některá azolová antimykotika, jako jsou ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, a další léčivé přípravky, např. erlotinib).

#### Inhibitory HIV proteáz

Souběžné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteáz (jako je atazanavir), jejichž absorpce závisí na kyselém pH žaludku, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4). Pokud je kombinace inhibitorů HIV proteáz s inhibitory protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. virová nálož). Nemá být překročena dávka 20 mg pantoprazolu denně. Nutná může být úprava dávkování inhibitorů HIV proteáz.

#### Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Souběžné podávání pantoprazolu s warfarinem nebo fenprokumonem neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu, fenprokumonu nebo hodnotu INR. Nicméně, u pacientů užívajících IPP souběžně s warfarinem nebo fenprokumonem byly ojediněle hlášeny případy zvýšení INR a protrombinového času. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonem musí být sledováni kvůli možnému zvýšení INR a protrombinového času.

#### Methotrexát

Během souběžného použití vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladin methotrexátu v krvi. Proto v případech, kdy se podávají vysoké dávky methotrexátu, například při léčbě zhoubného nádorového onemocnění a psoriázy, se musí zvážit dočasné vysazení pantoprazolu.

#### Jiné studie interakcí

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

Studie interakcí s léčivými přípravky, které jsou také metabolizovány těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin a perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a etinylestradiolu, neodhalily žádné klinicky významné interakce.

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

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

Nebyly zaznamenány žádné interakce se souběžně podávanými antacidy.

Ve studiích interakcí nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce, pokud byl pantoprazol podáván souběžně s příslušnými antibiotiky (klarithromycin, metronidazol, amoxicilin).

#### Léčivé přípravky, které inhibují nebo indukují CYP2C19

Inhibitory CYP2C19, jako je fluvoxamin, mohou zvýšit systémovou expozici pantoprazolu.

U pacientů dlouhodobě léčených vysokými dávkami pantoprazolu nebo u pacientů s poruchou funkce jater může být zváženo snížení dávky.

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Středně velké množství údajů o podávání pantoprazolu těhotným ženám (mezi 300 a 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačuje malformační fetoneonatalní toxicitu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání pantoprazolu 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 kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro ženu je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání pantoprazolu.

#### Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo poškození fertility po podání pantoprazolu prokázáno (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pantoprazol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Avšak mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závrať a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou, pacienti nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat přibližně u 5 % pacientů.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky hlášené při podávání pantoprazolu seřazeny podle následující MedDRA konvence četností: 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).

U všech nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh není možné aplikovat definované četnosti nežádoucích účinků, a proto jsou uváděny s četností „není známo“.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v klesajícím pořadí závažnosti.

Četnost	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Třída orgánových systémů</b>					
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			Agranulocytóza	Trombocytopenie; leukopenie; pancytopenie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			Hyperlipidemie, zvýšení hladiny lipidů (triacylglycerolů, cholesterolu); změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie; hypomagnezemie (viz bod 4.4); hypokalcemie <sup>(1)</sup> ; hypokalemie <sup>(1)</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Poruchy spánku	Deprese (a všechna její zhoršení)	Dezorientace (a všechna její zhoršení)	Halucinace; zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů, jakož i zhoršení těchto příznaků, kde již jsou přítomny)
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy; závrať	Poruchy chuti		Parestzie
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy vidění / rozmazané vidění		

Četnost Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)	Průjem; nauzea / zvracení; břišní distenze a nadmutí břicha; zácpa; sucho v ústech; bolest břicha a břišní diskomfort			Mikroskopická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Zvýšení hladiny jaterních enzymů (transamináz, $\gamma$ -GT)	Zvýšení hladiny bilirubinu		Hepatocelulární poškození; ikterus; hepatocelulární selhání
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		Vyrážka/exantém /erupce; pruritus	Kopřivka; angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom; erythema multiforme; fotosenzitivita; subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4); léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Zlomenina celkového proximálního femuru, distálního předloktí a obratlů (viz bod 4.4)	Artralgie; myalgie		Svalový spasmus <sup>(2)</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					Intersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Gynekomastie		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Tromboflebitida v místě podání injekce	Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; periferní edém		

- (1) Hypokalcemie a/nebo hypokalemie může být spojená 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Příznaky předávkování u člověka nejsou známy.

Systémové expozice až do dávky 240 mg podávané intravenózně po dobu 2 minut byly dobře tolerovány. Jelikož se pantoprazol z velké části váže na proteiny, není snadné ho dialyzovat.

V případě předávkování s klinickými známkami intoxikace nelze kromě symptomatické a podpůrné léčby učinit žádná specifická terapeutická 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 specifickou blokadou protonové pumpy parietálních buněk inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku.

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

#### Farmakodynamické účinky

Působením pantoprazolu se zvyšují hladiny gastrinu nalačno. Při krátkodobém užívání ve většině případů nepřekračují horní hranici normálních hodnot. Během dlouhodobé léčby se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. Avšak nadměrný vzestup nastává pouze v ojedinělých případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě v menšině případů pozorován mírný až středně velký nárůst počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (jednoduchá až adenomatoidní hyperplazie). Podle dosud provedených studií nebyla u člověka pozorována tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo žaludečních karcinoidů, jak bylo zjištěno ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3).

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 inhibitory protonové pumpy 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 inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Obecná farmakokinetika

Farmakokinetika se po jednorázovém či opakovaném podání neliší. V dávkovém rozmezí 10 až 80 mg je plazmatická kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

#### Distribuce

Vazba pantoprazolu na proteiny krevního séra je asi 98 %. Distribuční objem činí asi 0,15 l/kg.

### Biotransformace

Pantoprazol je téměř výhradně metabolizována v játrech. Hlavní cestou metabolizace 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/hod/kg. Vyskytlo se několik případů se zpožděnou eliminací. Díky specifické vazbě pantoprazolu na protonové pumpy parietálních buněk eliminační poločas nekoreluje s mnohem delší dobou trvání účinku (inhibice sekrece žaludeční kyseliny).

Renální eliminace představuje hlavní cestu exkrece (asi 80 %) metabolitů pantoprazolu, zbytek je vylučován stolicí. Hlavním metabolitem v séru i v moči je desmethylpantoprazol, který je konjugovaný se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (asi 1,5 hodiny) není o mnoho delší než poločas pantoprazolu.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pomalí metabolizátoři*

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

#### *Pacienti s poruchou 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 může být dialyzované. Ačkoli hlavní metabolit má středně prodloužený poločas (2-3 h), exkrece je přesto rychlá, a tudíž nedochází ke kumulaci.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatriká populace*

Po podání jednotlivých intravenózních dávek pantoprazolu 0,8 nebo 1,6 mg/kg dětem a dospívajícím 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 z dlaždicových buněk v předžaludku potkanů. Podrobně byl zkoumán mechanismus vedoucí k tvorbě žaludečních karcinoidů působením substituovaných benzimidazolů, což dovoluje vyvodit 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 samic myši pozorován zvýšený počet jaterních nádorů, což bylo interpretováno jako následek vysoké míry metabolizovaného pantoprazolu v játrech.

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

V peri- a postnatální reprodukční studii na potkanech navržené na hodnocení vývoje kostí byly pozorovány známky toxicity u potomstva (mortalita, nižší průměrná tělesná hmotnost, nižší průměrný přírůstek tělesné hmotnosti a snížený růst kostí) při expozicích ( $C_{max}$ ) odpovídajících přibližně dvojnásobku klinických expozic u člověka. Ke konci fáze zotavení, bez podávání přípravku, byly parametry kostí napříč skupinami podobné a také tělesné hmotnosti směřovaly k reverzibilitě. Zvýšená mortalita byla hlášena pouze u potkaních mláďat 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 na potkanech s mírně nižšími dávkami nebyly při dávce 3 mg/kg zjištěny žádné nežádoucí účinky 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 stádii gestace. V důsledku toho je koncentrace pantoprazolu u plodu krátce před vrhem zvýšena.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Natrium-citrát  
Mannitol (E 421)  
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**

2 roky

#### Doba použitelnosti po rekonstituci nebo rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci nebo rekonstituci a naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C a při teplotě 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita před použitím při rekonstituci 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) a naředění 5% injekčním roztokem glukózy (50 mg/ml) byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C a po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **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.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci, nebo rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Prášek je plněn v injekčních lahvičkách z čirého bezbarvého skla třídy I o objemu 10 ml. Injekční lahvičky jsou uzavřeny brombutylovou pryžovou zátkou zapečetěnou hliníkovým/polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Injekční lahvičky jsou baleny v krabičkách.

Velikosti balení: 1, 5, 10 nebo 50 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pouze k jednorázovému použití.

Roztok se k podání připraví vstříknutím 10 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční lahvičky obsahující prášek. Připravený roztok může být podán přímo nebo po smísení se 100 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (50 mg/ml).

Připravený roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován. Vzhled přípravku po rekonstituci je čirý nažloutlý roztok. Je možné použít pouze čirý roztok bez částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

09/532/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 6. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 6. 2023