

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazole Polpharma 40 mg prášek pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg pantoprazolu (jako seskvihydrát sodné soli pantoprazolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek s porézním vzhledem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pantoprazole Polpharma 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

##### Dávkování

Přípravek má být podáván zdravotnickým pracovníkem a za pečlivého lékařského dohledu.

Intravenózní podání přípravku Pantoprazole Polpharma je doporučeno pouze pokud není vhodná perorální léčba. Jsou k dispozici údaje o intravenózním používání přípravku po dobu 7 dnů. Proto, jakmile je možné přejít na perorální terapii, intravenózní léčbu přípravkem Pantoprazole Polpharma je třeba přerušit a místo ní pokračovat v podávání 40 mg pantoprazolu perorálně.

##### Doporučené dávkování

##### *Žaludeční a duodenální vředy, refluxní ezofagitida*

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

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

U dlouhodobé léčby Zollingerova-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece má být u pacientů zahájena léčba denní dávkou 80 mg přípravku Pantoprazole Polpharma. Poté může být dávka zvyšována nebo snižována podle potřeby stanovené měření kyselé žaludeční sekrece.

U dávek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně.

Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno déle, než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti.

Pokud je nutná rychlá regulace kyselosti, zahajovací dávka 2x 80 mg přípravku Pantoprazole Polpharma je u většiny pacientů dostatečná ke snížení kyselé produkce do cílové hodnoty (<10 mEq/h) během jedné hodiny.

Přechod z intravenózní na perorální formu má být proveden jakmile to dovolí pacientův klinický stav.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost pantoprazolu v síle 40 mg a lékové formě prášek pro injekční roztok u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Přípravek Pantoprazole Polpharma 40 mg prášek pro injekční roztok proto není doporučeno používat u pacientů do 18 let věku dokud nebude k dispozici více údajů.

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

##### Pacienti s poruchou funkce jater

Denní dávka 20 mg pantoprazolu (polovina injekční lahvičky s 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 dávkování (viz bod 5.2).

##### Starší pacienti

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

#### Způsob podání

Roztok k okamžitému podání se připravuje v 10 ml injekčního roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného. Návod k přípravě roztoku je uveden v bodě 6.6.

Připravený roztok lze podat přímo, nebo může být podán po smísení se 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Připravený roztok je třeba použít do 12 hodin po přípravě.

Přípravek je třeba podávat intravenózně po dobu 2 až 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 zakrýt 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, 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 pantoprazolem pravidelně monitorovány hladiny 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, u kterých je absorpce závislá na žaludečním pH, jako je atazanavir, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.5).

#### *Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi*

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

#### *Hypomagnezémie*

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je pantoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezémie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezémie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrať a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými léčivými látkami, které mohou působit hypomagnezímii (např. diuretika), má lékař zvážit vyšetření hladiny magnézia před zahájením léčby inhibitory protonové pumpy a opakovaně 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 konce předloktí a obratlů, zejména u starších pacientů nebo osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni podle aktuálně platných klinických doporučení a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

#### *Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)*

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit ukončení léčby přípravkem Pantoprazole Polpharma. 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 tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Pantoprazole Polpharma přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušování léčby inhibitory protonové pumpy.

#### *Sodík*

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

Celý obsah lahvičky je třeba rozpustit a naředit – viz bod 6.6. Jakýkoli sodík přítomný v rozpouštědle je třeba vzít v úvahu při výpočtu celkového obsahu sodíku v roztoku. Podrobné informace o obsahu sodíku v rozpouštědle naleznete v informacích o přípravku poskytnutých výrobcem.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Farmakokinetika léčivých přípravků s pH-dependentní absorpcí*

Z důvodu výrazné a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol ovlivnit absorpci jiných léčivých přípravků, jejichž biologická dostupnost závisí na hodnotě žaludečního pH,

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 závisí na žaludečním pH, jako je atazanavir, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4). Pokud je kombinace inhibitorů HIV proteázy s inhibitorem protonové pumpy 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 INR. Nicméně, byly hlášeny případy zvýšení INR a protrombinového času u pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy 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 musí být monitorováni kvůli možnému zvýšení INR a protrombinového času.

#### *Methotrexát*

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

#### *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, glibenklamid, nifedipin, 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 enzymatického systému, nelze vyloučit.

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

Nebyly zaznamenány ani interakce se současně podávanými antacidy.

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

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

Inhibitory CYP2C19, jako je fluvoxamin, mohou zvýšit systémovou expozici pantoprazolu. 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 inhibitorů protonové pumpy, které jsou metabolizovány prostřednictvím těchto enzymatických systémů.

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

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetoneonatalní toxicitu pantoprazolu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Pantoprazole Polpharma v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje..

### Kojení

Není známo, zda se pantoprazol vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování pantoprazolu do mateřského mléka. Bylo hlášeno vylučování do lidského 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 matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Pantoprazole Polpharma.

### Fertilita

Nebylo prokázáno poškození fertility po podání pantoprazolu ve studiích na zvířatech (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.

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky jako závrať a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou, pacient nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je tromboflebitida v místě injekce. Průjem a bolest hlavy se vyskytly u přibližně 1 % pacientů.

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

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Na žádné nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh není možné aplikovat frekvence výskytu nežádoucích účinků, proto jsou uvedeny s 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

<b>Třída orgánových systémů /frekvence</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
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 lipidů (triacylglycerolů, cholesterolu); změny tělesné hmotnosti		Hyponatrémie; Hypomagnezémie (viz bod 4.4); Hypokalcémie <sup>1</sup> Hypokalémie <sup>1</sup>
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a zhoršení všech příznaků)	Dezorientace (a zhoršení všech příznaků)	Halucinace; zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů, jakož i zhoršení těchto příznaků tam, kde již jsou 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			Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (amoni transferáz, gama-GT)	Zvýšené hodnoty bilirubinu		Hepatocelulární poškození; ikterus; hepatocelulární selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka/ exantém/erupce; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom; Erythema multiforme; Fotosenzitivita; Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4), Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)	Artralgie; myalgie		Svalový spasmus <sup>2</sup>
Poruchy ledvin a močových cest					Intersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Tromboflebitida v místě injekce	Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; Periferní edém		

<sup>1</sup> Hypokalcémie a/nebo hypokalémie v souvislosti s hypomagnezemií (viz bod 4.4).

<sup>2</sup> 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

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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPázu, tj. finální stádium 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 inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů H<sub>2</sub> receptorů léčba pantoprazolem snižuje aciditu v žaludku, a tím zvyšuje hodnoty gastrinu v poměru ke snížení acidity. Zvýšení hodnoty 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 podávání ve většině případů nepřekračují horní mez normálních hodnot. Při dlouhodobé léčbě se hodnoty 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 (jednoduchá až adenomatoidní hyperplazie). Podle dosud provedených studií byla tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo žaludečních karcinoidů zjištěna ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3), avšak nebyla pozorována u člověka.

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

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové koncentrace gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hodnota 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 koncentrace CgA. To umožní, aby se hodnoty CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, 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 asi 98 %. Distribuční objem činí asi 0,15 l/kg.

#### Biotransformace

Pantoprazol je metabolizován téměř výhradně v játrech. Hlavní cestou metabolizace je demetylace prostřednictvím CYP2C19 s následnou konjugací se sulfátem, mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4.

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 žaludeční kyseliny).

#### Eliminace

Renální eliminace představuje hlavní cestu exkrece (asi 80 %) metabolitů pantoprazolu, zbytek je vylučován stolicí. Hlavním metabolitem v séru i v moči je desmethylpantoprazol konjugovaný se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (asi 1,5 hod.) 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 asi 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 hod.), 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 hod. 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 lidé*

Mírné zvýšení hodnot AUC a C<sub>max</sub> u starších dobrovolníků ve srovnání s mladšími jedinci rovněž není klinicky relevantní.

#### *Pediatrická populace*

Po podání jednotlivých i.v. dávek pantoprazolu 0,8 mg/kg 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 podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvouletých studiích karcinogenity na potkanech byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly nalezeny dlaždicobuněčné papilomy v přední části žaludku potkanů. Podrobně byl zkoumán mechanismus vedoucí k tvorbě žaludečních karcinoidů při léčbě substituovanými benzimidazoly, což umožňuje závěr, že se jedná o sekundární reakci na nadměrné zvýšení sérových koncentrací 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. Ze studie mutagenity, testů buněčné transformace a studie vazby DNA, se dospělo k závěru, že pantoprazol není genotoxický.

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 tyroxinu 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<sub>max</sub>) odpovídajících přibližně dvojnásobku klinických expozic u lidí. 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 je nejasný. 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 výskyt poruch fertility nebo teratogenní účinek. Průchod přes placentu byl zkoumán u potkanů a bylo zjištěno jeho zvyšování v pokročilém stádiu březosti. V důsledku toho je koncentrace pantoprazolu u plodu zvýšena krátce před vrhem.

## **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, kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky.

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Pokud přípravek není spotřebován okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte nerekonstituovanou injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro podmínky uchování přípravku po rekonstituci a naředění viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla (třídy I) o objemu 10 ml s hliníkovým víčkem a uzávěrem z chlorbutylové pryže, která obsahuje 40 mg prášku pro injekční roztok.

Velikost balení 1 injekční lahvička, 10 injekčních lahviček a 50 injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Příprava injekčního roztoku k okamžitému použití: 10 ml fyziologického roztoku 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) se vstříkne do injekční lahvičky obsahující prášek. Vzhled přípravku po rekonstituci je čirý nažloutlý roztok prakticky bez viditelných částic. Připravený roztok může být podán přímo, nebo může být podán po smísení s 100 ml fyziologického roztoku 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) nebo s roztokem glukózy 50 mg/ml (5%). Pro přípravu roztoku mají být použity skleněné nebo plastové nádoby.

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Pantoprazole Polpharma nemá být připravován nebo mísen s jinými rozpouštědly než těmi, které jsou zde uvedené.

Přípravek je třeba podávat intravenózně po dobu 2 až 15 minut.

Obsah injekční lahvičky je určen pouze pro jednorázové použití. Zbytek přípravku v lahvičce, nebo v případě změny vzhledu přípravku (např. zakalení či sraženiny v roztoku), musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

09/582/21-C

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

Datum první registrace: 29. 6. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 6. 2023