

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pantoprazol Kalceks 40 mg prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až takmer biely rovnomerne porézny koláč (lyofilizát).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Pantoprazol je indikovaný u dospelých na liečbu:

- refluxnej ezofagitídy.
- žalúdočného a dvanástnikového vredu.
- Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných stavov patologickej hypersekrécie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má podávať zdravotnícky pracovník a pod náležitým lekársnym dohľadom.

Intravenózne podávanie pantoprazolu sa odporúča iba v prípadoch, keď perorálne podanie nie je vhodné. O intravenóznom použití sú dostupné údaje len v trvaní najviac 7 dní. Preto ihneď, ako je možná perorálna terapia, intravenózna liečba pantoprazolom sa má ukončiť a namiesto toho pokračovať v liečbe 40 mg pantoprazolu perorálne.

#### Dávkovanie

*Žalúdočný a dvanástnikový vred, refluxná ezofagitída*  
Odporúčaná dávka je 40 mg pantoprazolu denne.

*Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné stavy patologickej hypersekrécie*

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných stavoch patologickej hypersekrécie je odporúčaná počiatočná dávka 80 mg pantoprazolu denne. Potom sa na základe merania sekrécie žalúdočnej kyseliny dávka môže upraviť. Pri dávkach vyšších ako 80 mg denne sa má dávka rozdeliť a podávať dvakrát denne. 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 potrebná rýchla kontrola tvorby kyseliny, je počiatočná dávka 2x 80 mg pantoprazolu u väčšiny pacientov 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 závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť denná dávka 20 mg pantoprazolu (pozri časť 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie 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 intravenózneho pantoprazolu nebola u detí vo veku do 18 rokov stanovená. Tento liek sa preto neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2. Na základe týchto údajov však nie je možné stanoviť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Tento liek sa má pred použitím rekonštituovať alebo rekonštituovať a zriediť. Má sa podávať intravenózne počas 2-15 minút.

Pokyny na rekonštitúciu alebo rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **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 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 meléna) a je podozrenie na žalúdočný vred alebo je diagnostikovaný, má sa vylúčiť malignita.

Ak príznaky pretrvávajú napriek primeranej liečbe, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia.

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa počas liečby majú sledovať hladiny pečeňových enzýmov. V prípade zvýšenia hladín pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

#### Súbežné podávanie s inhibítormi HIV proteáz

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz (napr. atazanavirom), ktorých absorpcia závisí od kyslého pH žalúdka, sa neodporúča z dôvodu ich výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

#### Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami

Liečba pantoprazolom môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika vzniku gastrointestinálnych infekcií vyvolaných baktériami ako je *Salmonella*, *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

#### Hypomagneziémia

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (IPP), ako je pantoprazol, počas najmenej troch mesiacov, ale vo väčšine počas jedného roka, bola zriedkavo hlásená závažná hypomagneziémia.

Hypomagneziémia sa môže prejaviť závažnými príznakmi, ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závrat a ventrikulárna arytmia, ale na začiatku môžu byť nenápadné a môžu sa prehliadnuť.

Hypomagneziémia môže viesť k hypokalciémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov došlo k zlepšeniu hypomagneziémie (a hypokalciémie a/alebo hypokaliémie spojené s hypomagneziémiou) po doplnení horčíka a vysadení inhibítora protónovej pumpy.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú inhibítory protónovej pumpy s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká) majú lekári zvážiť stanovenie hladín horčíka pred začatím liečby inhibítormi protónovej pumpy a pravidelne počas liečby.

#### Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa používajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (viac ako 1 rok), môžu mierne 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 %. Časť tohto nárastu môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacientom s rizikom vzniku osteoporózy má byť poskytovaná starostlivosť v súlade s platnými klinickými odporúčaniami a majú mať zabezpečený dostatočný prísun vitamínu D a vápnika.

#### Subakútny kožný lupus erythematosus (SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibítory protónovej pumpy sú spojené s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie lieku Pantoprazol Kalceks. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítormi protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítormi protónovej pumpy.

#### Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Pantoprazolom Kalceks sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladiny CgA a gastrínu po prvom meraní nevrátia 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 injekčnej 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 znížiť absorpciu liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitým faktorom biologickej dostupnosti po perorálnom podaní (napr. niektoré azolové antimykotiká, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a iné lieky, napr. erlotinib).

#### Inhibítory HIV proteáz

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

#### Antikoagulantia kumarínového typu (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvňovalo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu alebo hodnotu INR (International Normalised Ratio). Avšak u pacientov súbežne užívajúcich IPP s warfarínom alebo fenprokumónom boli ojedinele hlásené

prípady zvýšenia INR a protrombínového času. Zvýšená hodnota INR a protrombínového času môže viesť k zvýšenému krvácaniu, dokonca až k smrti. Pacienti liečení pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom majú byť sledovaní kvôli riziku zvýšenia hodnoty INR a protrombínového času.

#### Metotrexát

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

#### Iné interakčné štúdie

Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni pomocou enzymatického systému cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia pomocou CYP2C19, inou metabolickou cestou je oxidácia pomocou CYP3A4.

V štúdiách interakcií s 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, nemožno vylúčiť.

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

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín) neboli v štúdiách interakcií zistené žiadne klinicky významné interakcie.

#### Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19

Inhibitory CYP2C19, ako je fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. U pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť zvažované zníženie dávky.

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

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

#### Gravidita

Priemerné množstvo údajov od gravidných žien (medzi 300 a 1 000 ukončených tehotenstiev) 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 pantoprazolu 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 pantoprazolom je nutné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pantoprazolom 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 závrat a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Za týchto okolností pacienti nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

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

V tabuľke nižšie sú nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s užívaním pantoprazolu usporiadané podľa nasledovného hodnotenia frekvencií výskytu MedDRA: 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 nemožno určiť).

U všetkých nežiaducich účinkov hlásených po uvedení lieku na trh nie je možné aplikovať frekvenciu výskytu, a preto sa uvádzajú ako „neznáma frekvencia“.

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

| Frekvencia                                 | Časté | Menej časté             | Zriedkavé   | Veľmi zriedkavé                                 | Neznáme  |
|--|-------|-------------------------|---|---|--|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>          |       |                         |   |   |  |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |       |                         | Agranulocytóza  | Trombocytopénia;<br>leukopénia;<br>pancytopénia |  |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |       |                         | Precitlivenosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)               |   |  |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>        |       |                         | Hyperlipidémia, zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy, cholesterol); zmeny hmotnosti |   | Hyponatrémia;<br>hypomagnezémia (pozri časť 4.4); hypokalcémia <sup>(1)</sup> ; hypokaliémia <sup>(1)</sup>    |
| <b>Psychické poruchy</b>                   |       | Poruchy spánku          | Depresia (a všetky jej zhoršenia)   | Dezorientácia (a všetky jej zhoršenia)          | Halucinácie;<br>zmätenosť (najmä u pacientov s predispozíciou, ako aj zhoršenie príznakov, kde sú už prítomné) |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           |       | Bolesť hlavy;<br>závrat | Poruchy chuti   |   | Parestézia   |
| <b>Poruchy oka</b>                         |       |                         | Poruchy videnia/<br>rozmazané videnie   |   |  |

| Frekvencia  | Časté                                    | Menej časté  | Zriedkavé                                 | Veľmi zriedkavé | Neznáme   |
|---|--|--|---|-----------------|---|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                 |  |  |   |                 |   |
| <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 hladín pečeňových enzýmov (transamináz, $\gamma$ -GT)   | Zvýšenie hladiny bilirubínu               |                 | Hepatoocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatoocelulárne 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 močových ciest</b>                          |  |  |   |                 | Intersticiálna nefritída (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)   |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |  |  | Gynekomastia                              |                 |   |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 | Tromboflebitída v mieste vpichu injekcie | Asténia, únava a malátnosť   | Zvýšenie telesnej teploty; periférny edém |                 |   |

(1) Hypokalcémia a/alebo hypokaliémia môžu súvisieť s výskytom hypomagneziémie (pozri časť 4.4).

(2) 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.

Systémová expozícia dávkami až do 240 mg podanými intravenózne dlhšie ako 2 minúty bola dobre tolerovaná. Keďže sa pantoprazol extenzívne viaže na bielkoviny, nedá sa ľahko dialyzovať.

V prípade predávkovania s klinickými prejavmi intoxikácie nie je možné okrem symptomatickej a podpornej liečby odporučiť 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 špecifickou blokádou protónovej pumpy parietálnych buniek inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku.

Pantoprazol konvertuje na aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPázu, t.j. finálny stupeň produkcie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a pôsobí na bazálnu ako aj na stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov sa dosiahne ústup príznakov počas 2 týždňov. Rovnako ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H<sub>2</sub> receptorov liečba pantoprazolom znižuje kyslosť v žalúdku a úmerne s redukciou kyslosti sa zvyšuje hladina gastrínu. Vzostup hladiny gastrínu je reverzibilný. Pretože sa pantoprazol viaže na enzým distálne od hladiny bunkového receptora, môže inhibovať sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok pantoprazolu je rovnaký, bez ohľadu na to, či sa liek podáva perorálne alebo intravenózne.

#### Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrínu nalačno sa po aplikácii pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom používaní väčšinou neprekročia hornú hranicu normálnych hodnôt. Počas dlhodobej liečby sa hladiny gastrínu väčšinou zdvojnásobujú. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba v ojedinelých prípadoch. V dôsledku toho sa u minoritného počtu prípadov s dlhodobou liečbou pozoruje mierny až stredne veľký nárast počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa u ľudí nezistila tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo karcinoidov žalúdka, ako bolo zistené v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekréciu kyseliny. V dôsledku zníženej kyslosti žalúdka sa tiež zvýši hladina CgA. 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 umožní, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe IPP umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Všeobecná farmakokinetika

Farmakokinetika sa po jednorazovom alebo opakovanom podaní nemení. Pri rozpätí dávok od 10 do 80 mg je kinetika pantoprazolu v plazme lineárna po perorálnom aj po intravenóznom podaní.

#### Distribúcia

Väzba pantoprazolu na sérové bielkoviny je 98 %. Distribučný objem je okolo 0,15 l/kg.

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Terminálny polčas je okolo 1 hodiny a klírens okolo 0,1 l/h/kg. Zaznamenaných bolo niekoľko prípadov s oneskorenou elimináciou. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek počas vylučovania nekoreluje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Vylučovanie obličkami predstavuje hlavnú cestu exkrécie (okolo 80 %) pre metabolity pantoprazolu, zvyšok sa vylučuje stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol, ktorý sa konjuguje so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 hodiny) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pomalí metabolizéri*

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný enzým CYP2C19 (pomalí metabolizéri). U týchto jedincov je metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzovaný predovšetkým CYP3A4. Po podaní jednorazovej dávky 40 mg pantoprazolu bola priemerná plocha pod krivkou plazmatických koncentrácií v čase (AUC) približne 6-násobne vyššia u pomalých metabolizérov ako u jedincov s funkčným enzýmom CYP2C19 (rýchli metabolizéri). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie sa zvýšili približne o 60 %. Tieto zistenia nemajú vplyv na dávkovanie pantoprazolu.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Pri podávaní pacientom s poruchou funkcie obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov) nie je potrebné znižovať dávku. Tak ako u zdravých dobrovoľníkov je polčas pantoprazolu krátky. Iba veľmi malé množstvo pantoprazolu môže byť dialyzované. Hoci má hlavný metabolit mierne oneskorený polčas (2-3 h), vylučovanie zostáva rýchle a preto nedochádza ku kumulácii.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Napriek tomu, že u pacientov s cirhózou pečene (triedy A a B podľa Child-Pughovej klasifikácie) polčas narastá na 7-9 hodín a hodnoty AUC sa zvyšujú 5- až 7-násobne, maximálna sérová koncentrácia sa v porovnaní so zdravými jedincami zvýši iba mierne 1,5-násobne.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populácia*

Po aplikácii jednorazových intravenózných dávok 0,8 alebo 1,6 mg/kg pantoprazolu deťom vo veku 2-16 rokov nebol signifikantný vzťah medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo telesnou 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 karcinogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné neoplazmy. Okrem toho boli zaznamenané papilómy zo skvamózných buniek v oblasti ústia žalúdka potkanov. Mechanizmus vedúci k tvorbe karcinoidov žalúdka substituovanými benzimidazolmi sa dôkladne preskúmal, a to dovoľuje záver, že ide o sekundárnu reakciu na nadmerné zvýšenie hladín gastrínu v sére, ktoré sa vyskytovali u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch bol u potkanov a samíc myši pozorovaný zvýšený počet nádorov pečene, čo bolo interpretované ako dôsledok vysokého pomeru metabolizovaného pantoprazolu v pečeni.



Nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov, ktorým bola podaná najvyššia dávka (200 mg/kg). Výskyt týchto neoplaziem súvisí so zmenami odbúravaní tyroxínu v pečeni potkanov indukovanými pantoprazolom. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne škodlivé účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdiu 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 klinické expozície u človeka. Na konci fázy zotavenia, bez užívania lieku, boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a tiež telesné hmotnosti mali reverzibilný trend. Zvýšená mortalita sa hlásila len u mláďat potkanov pred odstavením (vo veku do 21 dní), čo sa odhaduje na vek detí do 2 rokov. Význam týchto nálezov pre pediatrickú populáciu je nejasný. Pri predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdiu 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 štúdiu.

Štúdie nepreukázali zhoršenie plodnosti alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov a zistilo sa, že sa zvyšuje s pokračujúcou gestáciou. V dôsledku toho je koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred pôrodom zvýšená.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

citrónan sodný  
manitol (E421)  
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**

2 roky

#### Čas použiteľnosti po rekonštitúcii alebo rekonštitúcii a zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po rekonštitúcii alebo rekonštitúcii a zriedení 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C a pri teplote 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po rekonštitúcii 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) a zriedení 5% injekčným roztokom glukózy (50 mg/ml) sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C a počas 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemal presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii alebo po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

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

Prášok je naplnený do injekčných liekoviek z číreho, bezfarebného skla typu I s objemom 10 ml. Injekčné liekovky sú uzavreté brómbutylovou gumenou zátkou a utesnené hliníkovo/polypropylénovým vyklápacím uzáverom. Injekčné liekovky sú balené v škatuľkách.

Veľkosti balenia: 1, 5, 10 alebo 50 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Len na jednorazové použitie.

Roztok sa na použitie pripraví vstreknutím 10 ml 0,9% injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok. Pripravený roztok sa môže podávať priamo alebo sa po zmiešaní so 100 ml 0,9% injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5% injekčného roztoku glukózy (50 mg/ml).

Pred použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Vzhľad lieku po rekonštitúcii je číry žltkastý roztok. Majú sa použiť iba číre roztoky bez viditeľných častíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

09/0160/23-S

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

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023