

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazol AGmed 40 mg prášek pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Pantoprazol AGmed 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

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

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

#### Dávkování

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

Doporučená intravenózní dávka je jedna injekční lahvička přípravku Pantoprazol AGmed (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 pantoprazolu (dvě injekční lahvičky přípravku Pantoprazol AGmed). Poté může být dávka zvyšována nebo snižována podle potřeby stanovené měřením 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 pantoprazolu (2x dvě injekční lahvičky přípravku Pantoprazol AGmed) je u většiny pacientů dostatečná ke snížení kyselé produkce do cílové hodnoty (<10 mEq/h) během jedné hodiny.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Denní dávka 20 mg pantoprazolu (polovina injekční lahvičky obsahující 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 dávky (viz bod 5.2).

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Pantoprazol AGmed nebyla u dětí do 18 let stanovena. Podávání přípravku Pantoprazol AGmed proto není doporučeno u pacientů do 18 let.

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

#### Způsob podání

Roztok k podání se připravuje v 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Připravený roztok lze podat přímo nebo může být podán po smísení se 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčního roztoku glukózy 55 mg/ml (5 %).

Připravený roztok je třeba použít do 12 hodin po přípravě.

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

Návod k rekonstituci a ředění léčivého přípravku 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 tím zpozdit 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 pravidelně monitorovány hladiny jaterních enzymů. V případě zvýšení hodnot jaterních enzymů je třeba léčbu ukončit (viz bod 4.2).

#### *Současné podávání s inhibitory HIV proteázy*

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

#### *Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi*

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

### *Hypomagnezémie*

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (PPI), 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, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. Hypomagnezémie může vést k hypokalcémii a/nebo hypokalémii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie (a hypomagnezémie spojené s hypokalcémií a/nebo hypokalémií) 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 hypomagnezémii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby PPI 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 adekvátně léčeni v souladu s aktuálními klinickými doporučeními a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

### *Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)*

V souvislosti s podáváním pantoprazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné, s četností není známo (viz bod 4.8).

Pacienti mají být poučeni o jejich známkách a příznacích a má u nich být pečlivě sledován výskyt kožních reakcí. Objeví-li se známky a příznaky naznačující výskyt těchto reakcí, je nutné podávání pantoprazolu okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečnímu záření, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku Pantoprazol AGmed. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko výskytu 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 Pantoprazol AGmed přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, měření má být zopakováno po 14 dnech od přerušení léčby inhibitory protonové pumpy.

### Pantoprazol AGmed obsahuje sodík

Tento 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 absorpcí*

Z důvodu výrazné a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol ovlivnit absorpci jiných léčivých přípravků, jejichž perorální biologická dostupnost závisí na hodnotě pH v žaludku. Jedná se např. o některá azolová antimykotika, jako jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol a další léčiva, jako erlotinib.

### *Inhibitory HIV proteázy*

Souběžné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy, jejichž absorpce závisí na pH v žaludku, jako je atazanavir, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4).

Pokud je kombinace inhibitoru HIV proteázy s inhibitory 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 současně PPI a warfarin nebo fenprokumon. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí pacienta. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonom mají být sledováni pro zvýšení INR a protrombinového času.

### *Methotrexát*

Během současného užívání vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladiny methotrexátu v krvi. Dočasné vysazení pantoprazolu má být zváženo v případech, kdy se podávají vysoké dávky methotrexátu, například u zhoubného nádorového onemocnění a psoriázy.

### *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 také těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a etinylestradiolu, neodhalily žádné klinicky signifikantní interakce.

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

Výsledky z řady studií interakcí demonstrují, 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.

Byly také provedeny studie interakcí podávání pantoprazolu současně s 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 PPI, které jsou metabolizovány prostřednictvím těchto enzymatických systémů.

#### *Interakce při laboratorních testech na drogy*

U pacientů, kterým byl podáván pantoprazol, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky některých screeningových testů z moči na tetrahydrokanabinol (THC). Pro potvrzení pozitivních výsledků je třeba zvážit použití alternativní konfirmační metody.

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

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu pantoprazolu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Pantoprazol AGmed 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 matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Pantoprazol AGmed.

### 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 zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky jako závratě 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.

Tabulka níže uvádí seznam nežádoucích účinků hlášených u pantoprazolu, seřazených podle následující klasifikace četnosti 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 četnosti nežádoucích účinků, proto jsou uvedeny pod četností „není známo“.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky pantoprazolu v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení na trh

Četnost Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidémie 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, pokud jsou již přítomny)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy; závratě	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 jaterní enzymy (aminotransferázy, γ-GT)	Zvýšený bilirubin		Hepatocelulární poškození; ikterus; hepatocelulární selhání

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka / exantém / kožní výsev; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom; Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS); Erythema multiforme; Fotosenzitivita; Subakutní kožní lupus erythematosus (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		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 k renálnímu 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 může být spojena s výskytem hypomagnezémie.

<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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **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 bloádou protonové pumpy parietálních buněk.

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 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 tím zvyšuje gastrin v poměru ke snížení acidity. Zvýšení 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 užívání ve většině případů nepřekračují horní hranici normálních hodnot. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. K nadměrnému zvýšení však dochází pouze v ojedinělých případech.

Následkem toho je při dlouhodobé léčbě v menšině případů 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 1 roku na endokrinní parametry štítné žlázy.

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 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

Látka je metabolizována téměř výhradně 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 protonovou pumpu parietálních buněk nekoreluje eliminační poločas s mnohem delší dobou trvání účinku (inhibice sekrece kyseliny).

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 postrádá funkční enzym CYP2C19 a tyto 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 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 středně 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 - 7, maximální sérové koncentrace se zvyšují jen mírně o faktor 1,5 ve srovnání se zdravými jedinci.

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pediatrická populace*

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

Ve dvouletých studiích karcinogenity na potkanech byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly nalezeny papilomy dlaždicových buněk 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 hladin 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 vysokého poměru metabolizace pantoprazolu v játrech.

Mírné zvýšení neoplastických změn štítné žlázy bylo pozorováno ve skupině potkanů, kterým byly podávány nejvyšší dávky (200 mg/kg). Výskyt těchto neoplazmat souvisí se změnami odbourávání thyroxinu 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 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 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 kojencům do věku 2 let. Význam tohoto zjištění pro pediatrickou populaci není jasný. 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 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 porodem zvýšena.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Neobsahuje žádné pomocné látky.

### **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**

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě do 2-8 °C, pokud rekonstituce/naředění nebyly provedeny za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla (třída I) s hliníkovým uzávěrem a zátkou z šedé pryže, která obsahuje 40 mg prášku pro injekční roztok.

Velikost balení: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60, 80, 90, 100 injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Pantoprazol AGmed nesmí 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 nádobě nebo přípravek, u kterého dojde ke změně vzhledu (např. zakalení či vznik sraženiny v roztoku), musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

AGmed s.r.o., Brandlova 1243/8, Moravská Ostrava, 702 00 Ostrava, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

09/420/24-C

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

Datum první registrace: 23. 6. 2026

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 6. 2026