SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nolpaza 40 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna injekčná liekovka obsahuje 5,0 mg dihydrátu citrónanu sodného a hydroxid sodný q.s.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až takmer biely rovnomerne porézny lyofilizát.

pH roztoku rekonštituovaného s 10 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného je približne 10 a osmolalita približne 382 mOsm/kg.

pH roztoku po ďalšej rekonštitúcii so 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného je približne 9 alebo 8,5 pri rekonštitúcii s 5 % roztokom glukózy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nolpaza 40 mg prášok na injekčný roztok je indikovaná dospelým na:
- refluxovú ezofagitídu
- žalúdočný a dvanástnikový vred
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekréciou žalúdočnej kyseliny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tento liek má podávať zdravotnícky pracovník pod náležitým lekárskym dohľadom.

Intravenózne podávanie pantoprazolu sa odporúča len v prípadoch, keď nie je vhodná perorálna aplikácia. K dispozícii sú údaje o intravenóznom použití v trvaní do 7 dní. Tak rýchlo ako je to možné sa má intravenózna liečba pantoprazolom ukončiť a namiesto toho sa má perorálne podávať 40 mg pantoprazolu.

Odporúčaná dávka:

Žalúdočný a dvanástnikový vred, refluxová ezofagitída
Odporúčaná intravenózna dávka je jedna injekčná liekovka pantoprazolu (40 mg) denne.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekréciou žalúdočnej kyseliny
Dlhodobá liečba pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom a iných patologických stavov s hypersekréciou žalúdočnej kyseliny sa má začať s dennou dávkou 80 mg pantoprazolu intravenózne. Dávka sa potom môže podľa potreby zvyšovať alebo znižovať, na základe merania hodnôt sekrécie žalúdočnej kyseliny. Dávky vyššie ako 80 mg denne sa majú rozdeliť a podávať dvakrát denne. Dočasné zvýšenie dávky nad 160 mg pantoprazolu denne je možné, nemá však trvať dlhšie ako je potrebné na adekvátnu úpravu sekrécie žalúdočnej kyseliny.
Ak je potrebné dosiahnuť rýchlu úpravu sekrécie kyseliny, začiatočná dávka 2 x 80 mg pantoprazolu intravenózne je dostatočná na zníženie vylučovania kyseliny v cielenom rozsahu (< 10 mEq/h) do jednej hodiny u väčšiny pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
U starších osôb nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene
U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4) nemá denná dávka prekročiť 20 mg pantoprazolu (polovica injekčnej liekovky s obsahom 40 mg pantoprazolu).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Nolpazy 40 mg prášok na injekčný roztok u detí vo veku do 18 rokov nebola stanovená. Nolpazu 40 mg prášok na injekčný roztok sa preto neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Injekčný roztok pripravený na použitie sa pripraví pridaním 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Návod na prípravu roztoku je uvedený v časti 6.6. Pripravený roztok sa môže podať priamo alebo sa môže podať po zmiešaní so 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Roztok sa musí po príprave použiť do 12 hodín (pozri časť 6.3).

Liek sa má podávať intravenózne počas 2 – 15 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene
U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú počas liečby kontrolovať pečeňové enzýmy. Pri zvýšení hladín pečeňových enzýmov sa má intravenózna liečba pantoprazolom prerušiť (pozri tiež časť 4.2).

Žalúdočná malignita
Symptomatická odpoveď organizmu na pantoprazol môže maskovať príznaky žalúdočnej malignity a môže oddialiť stanovenie diagnózy. Ak sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. výrazný neúmyselný pokles telesnej hmotnosti, opakujúce sa vracanie, dysfágia, hemateméza, anémia alebo meléna) a v prípade podozrenia alebo potvrdenia prítomnosti žalúdočného vredu, je potrebné vylúčiť malignitu.

Ak príznaky pretrvávajú napriek adekvátnej liečbe, je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteáz
Neodporúča sa súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia je závislá od kyslého pH v žalúdku, ako je atazanavir, kvôli výraznému zníženiu ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami
Liečba Nolpazou 40 mg práškom na injekčný roztok môže viesť k miernemu nárastu rizika gastrointestinálnych infekcií, spôsobených baktériami ako je *Salmonella, Campylobacter* alebo *C. difficile*.

Hypomagneziémia
U pacientov, ktorých liečba inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, trvala najmenej tri mesiace a vo väčšine prípadov 1 rok, bola zriedkavo hlásená závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, avšak môžu začínať nenápadne a zostať nepovšimnuté.. Hypomagneziémia môže viesť k hypokalciémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov sa hypomagneziémia (a hypomagneziémia spojená s hypokalciémiou a/alebo hypokaliémiou) upravila po doplnení horčíka a prerušení liečby PPI.
Zdravotnícki pracovníci majú zvážiť meranie hladín horčíka pred začiatkom a pravidelne počas liečby PPI pacientom, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo liečivami, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká).

Zlomeniny kostí
Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomenín bedrovej kosti, zápästia a chrbtice, a to hlavne u starších pacientov alebo ak sú prítomné iné známe rizikové faktory. Pozorovacie štúdie naznačujú, že PPI môžu zvýšiť celkové riziko fraktúry o 10 – 40 %. Toto zvýšenie môže byť čiastočne spôsobené inými rizikovými faktormi. Pacientom s rizikom vzniku osteoporózy má byť poskytnutá starostlivosť v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami a majú mať dostatočný príjem vitamínu D a kalcia.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)
V súvislosti s používaním pantoprazolu boli s neznámou frekvenciou výskytu hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).
Pacientov treba poučiť o ich prejavoch a príznakoch a dôkladne sledovať výskyt kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce takéto reakcie, je potrebné podávanie pantoprazolu okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu.

Subakútny kožný lupus erythematosus (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)
Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä na miestach vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie Nolpazy 40 mg prášku na injekčný roztok. Ak sa pri predchádzajúcej PPI liečbe vyskytol SCLE, riziko vzniku SCLE môže byť vyššie aj pri použití iných PPI.

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Interferencia s laboratórnymi testami
Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Nolpazou 40 mg práškom na injekčný roztok sa má prerušiť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať po 14 dňoch od ukončenia liečby PPI.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s farmakokinetikou absorpcie závislej od pH
Z dôvodu výraznej a dlhotrvajúcej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť absorpciu liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitým faktorom biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, napr. u niektorých azolových antimykotík, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol alebo iných liečiv ako je erlotinib.

Inhibítory HIV proteáz
Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia závisí od kyslého pH v žalúdku, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4).
Ak sa kombinácia inhibítorov HIV proteáz s PPI považuje za nevyhnutnú, odporúča sa dôsledné klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Nesmie sa prekročiť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Môže byť potrebná úprava dávkovania inhibítorov HIV proteáz.

Antikoagulanciá kumarínového typu (fenprokumón alebo warfarín)
Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvňuje farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu alebo hodnotu INR. Avšak u pacientov súbežne užívajúcich PPI s warfarínom alebo fenprokumónom boli hlásené zvýšené hodnoty INR/protrombínového času. Zvýšená hodnota INR a protrombínového času môže viesť k zvýšenému krvácaniu a dokonca až k smrti. Preto 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 PPI bolo u niektorých pacientov hlásené zvýšenie hladín metotrexátu. Preto v prípadoch, kedy sa používajú vysoké dávky metotrexátu, napríklad pri rakovine a psoriáze, sa má zvážiť dočasné prerušenie používania pantoprazolu.

Ďalšie interakčné štúdie
Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzymatického systému cytochrómu P450. Hlavná metabolická dráha je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 a ďalšou metabolickou dráhou je oxidácia prostredníctvom CYP3A4.

Interakčné štúdie s liečivami metabolizovanými týmito dráhami, ako sú karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie.

Interakcie pantoprazolu s inými liekmi alebo zložkami liekov, ktoré sa metabolizujú rovnakými systémami enzýmov nie je možné vylúčiť.

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

Nepozorovali sa interakcie pri súbežnom podávaní antacíd.

Uskutočnili sa tiež interakčné štúdie pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritomycín, metronidazol, amoxicilín). Žiadne klinicky významné interakcie sa nezistili.

Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19
Inhibítory CYP2C19, ako je fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. Má sa zvážiť zníženie dávky u pacientov liečených dlhodobo vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene.

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Priemerné množstvo údajov od gravidných žien (medzi 300 – 1 000 výsledkov) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo feto/novorodeneckú toxicitu pantoprazolu.
Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).
Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Nolpazy 40 mg prášok na injekčný roztok v tehotenstve.

Dojčenie
V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. Vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka u žien bolo zaznamenané, avšak informácie o jeho vylučovaní do ľudského mlieka nie sú dostatočné. Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť.
Z uvedených dôvodov pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/zdržaní sa liečby Nolpazou 40 mg práškom na injekčný roztok je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Nolpazou 40 mg práškom na injekčný roztok pre ženu.

Fertilita
V štúdiách na zvieratách sa nepreukázali žiadne poruchy fertility 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 účinky, ako sú závrat a poruchy videnia (pozri časť 4.8).
V takýchto prípadoch pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Dá sa predpokladať, že nežiaduce účinky sa vyskytnú približne u 5 % pacientov.

V nasledujúcej tabuľke sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klasifikácie frekvencie výskytu:
- veľmi časté (≥ 1/10);
- časté (≥ 1/100 až < 1/10);
- menej časté (≥ 1/1 000 až ≤ 1/100);
- zriedkavé (≥ 1/10 000 až ≤ 1/1 000);
- veľmi zriedkavé (< 1/10 000);
- neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Pre všetky nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh nie je možné aplikovať frekvenciu výskytu, preto sa uvádzajú s frekvenciou „neznáme“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky pantoprazolu hlásené z klinických štúdií a po uvedení lieku na trh

Frekvencia / **Trieda orgánových systémov**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopénia; leukopénia; pancytopénia	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy, cholesterol); zmeny telesnej hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalciémia[1]; hypokaliémia[1]
Psychiatrické poruchy		poruchy spánku	depresia (a zhoršenie jej príznakov)	dezorientácia (a zhoršenie jej príznakov)	halucinácie; zmätenosť (najmä u predisponovaných pacientov, tiež zhoršenie už existujúcich príznakov)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy; závrat	poruchy chuti		parestézia
Poruchy oka			poruchy videnia/ rozmazané videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	glandulárne polypy fundu (benígne)	hnačka; nevoľnosť/ vracanie; abdominálna distenzia a nadúvanie; zápcha; sucho v ústach; abdominálna bolesť a diskomfort			mikroskopická kolitída

Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, γ-GT)	zvýšenie hladiny bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltačka; hepatocelulárne zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/ exantém/ erupcia; pruritus	žihľavka; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Lyellov syndróm (TEN); lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS); multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomenina bedrovej kosti, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	artralgia; myalgia		svalové kŕče[2]
Poruchy obličiek a močovej sústavy					tubulointersticiálna nefritída (TIN) (s možnosťou progresie do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	tromboflebitída v mieste podania injekcie	asténia, únava a malátnosť	zvýšená telesná teplota; periférny edém		

[1] hypokalciémia a/alebo hypokaliémia môžu súvisieť s hypomagneziémiou (pozri časť 4.4)
[2] svalové kŕče v dôsledku porúch 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
Nie sú známe príznaky predávkovania u ľudí.
Systémová expozícia dávkam až do 240 mg aplikovaným i.v. dlhšie ako 2 minúty bola dobre tolerovaná.

Liečba
Pantoprazol sa extenzívne viaže na bielkoviny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.

Pri predávkovaní s klinickými prejavmi intoxikácie, nie sú popri symptomatickej a podpornej liečbe potrebné žiadne špecifické terapeutické postupy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory protónovej pumpy; ATC kód: A02BC02

Mechanizmus účinku
Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, ktorý inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku špecifickým blokovaním protónových púmp parietálnych buniek.

Pantoprazol sa konvertuje na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H+/K+-ATPázu, t. j. posledný stupeň v produkcii kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a ovplyvňuje bazálnu aj stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov príznaky vymiznú do 2 týždňov. Rovnako ako po aplikácii iných PPI a inhibítorov H_2 receptorov liečba pantoprazolom znižuje kyslosť v žalúdku a úmerne k zníženiu kyslosti sa zvyšuje hladina gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Pretože sa pantoprazol viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže ovplyvniť sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Bez ohľadu na to, či je podanie perorálne alebo intravenózne, účinok je rovnaký.

Farmakodynamické účinky
Hladina gastrínu nalačno sa pri užívaní pantoprazolu zvyšuje. Pri krátkodobom používaní zvyčajne neprekračuje horný limit referenčného intervalu. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu vo väčšine prípadov zdvojnásobí. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje len v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho, v malom počte prípadov počas dlhodobej liečby, je pozorované mierne až stredne veľké zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Podľa doteraz uskutočnených štúdií sa u ľudí nezistila tvorba karcinoidných prekurzorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sú popísané v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa hladina gastrínu v sére zvyšuje ako odpoveď na zníženú sekréciu kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.
Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že liečba inhibítormi protónovej pumpy sa má prerušiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI falošne zvýšené, vrátili do referenčného intervalu.

Podľa výsledkov štúdií na zvieratách nemožno úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom, trvajúcej dlhšie ako 1 rok, na endokrinné parametre štítnej žľazy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika všeobecne
Farmakokinetika sa nemení po jednorazovom alebo opakovanom podaní. Plazmatická kinetika pantoprazolu je v rozsahu podaných dávok 10 – 80 mg lineárna po perorálnom ako aj po intravenóznom podaní.

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

Biotransformácia
Liečivo sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Hlavnou metabolickou dráhou je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 s následnou konjugáciou so sulfátom, medzi ďalšie metabolické dráhy

patrí oxidácia prostredníctvom CYP3A4.

Eliminácia
Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens je približne 0,1 l/h/kg. Vyskytlo sa niekoľko prípadov osôb s oneskorenou elimináciou. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónovú pumpu parietálnych buniek polčas eliminácie nekoreluje s dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Renálna eliminácia predstavuje hlavnú cestu exkrécie (asi 80 %) metabolitov pantoprazolu; zvyšok sa vylučuje stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol, konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 h) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Pri podávaní pantoprazolu pacientom s poruchou funkcie obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov), nie je potrebné znižovať dávku. Polčas pantoprazolu je krátky, tak ako aj u zdravých osôb. Iba veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci hlavný metabolit má mierne oneskorený polčas (2 – 3 h), exkrécia zostáva rýchla, a preto nedochádza k akumulácii.

Porucha funkcie pečene
Napriek tomu, že u pacientov s cirhózou pečene (trieda A a B podľa Childa) polčas narastá na 7 h a 9 h a hodnoty AUC sa 5 – 7-násobne zvyšujú, maximálna koncentrácia v sére sa v porovnaní so zdravými jedincami len mierne zvyšuje (1,5-násobne).

Starší ľudia
Mierne zvýšenie AUC a C_{max} u starších ľudí v porovnaní s mladšími taktiež nie je klinicky významné.

Slabí metabolizéri
Približne 3 % európskej populácie chýba funkčný enzým CYP2C19 a títo ľudia sa označujú ako slabí metabolizéri. U týchto osôb je metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzovaný predovšetkým CYP3A4. Po podaní jednorazovej dávky 40 mg pantoprazolu bola priemerná plocha pod krivkou plazmatických koncentrácii v čase (AUC) približne 6x vyššia u slabých metabolizérov ako u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19 (extenzívni metabolizéri). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie sa zvýšili asi o 60 %. Tieto zistenia nemajú vplyv na dávkovanie pantoprazolu.

Pediatrická populácia
Po podaní jednorazových intravenóznych dávok 0,8 alebo 1,6 mg/kg pantoprazolu deťom vo veku 2 – 16 rokov sa nezistil signifikantný vzťah medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo hmotnosťou. Hodnoty AUC a distribučný objem boli v súlade s údajmi u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 2-ročných štúdiách karcinogenity na potkanoch bol pozorovaný výskyt neuroendokrinných nádorov. Okrem toho boli zaznamenané skvamózne bunkové papilómy v predžalúdku potkanov. Po dôkladnom preskúmaní mechanizmu vedúceho k tvorbe gastrických karcinoidov pri substitúcii benzimidazolmi sa prišlo k záveru, že ide o sekundárnu reakciu na nadmerné zvýšenie hladiny gastrínu v sére pri dlhodobom podávaní vysokých dávok. V 2-ročných štúdiách na hlodavcoch bol pozorovaný nárast počtu nádorov na pečeni u potkanov a u samíc myší, čo bolo interpretované ako dôsledok rýchleho metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Bolo zistené nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy v skupine potkanov, ktoré dostávali najvyššiu dávku (200 mg/kg). Výskyt týchto nádorov je spojený so zmenami pri odbúravaní tyroxínu

v pečeni potkanov indukovanými pantoprazolom. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne vedľajšie účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdii na potkanoch navrhnutej na vyhodnotenie vývoja kostí sa prejavy toxicity mláďat (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný prírastok telesnej hmotnosti a znížený rast kostí) pozorovali pri expozíciách (C_{max}) približne 2-krát vyšších, ako sú klinické expozície u ľudí. Na konci fázy zotavenia, bez užívania lieku, boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a tiež telesné hmotnosti mali reverzibilný trend. Zvýšená mortalita bola hlásená len u mláďat potkanov pred odstavením (do veku 21 dní), čo sa odhaduje na vek detí do 2 rokov. Význam týchto nálezov pre pediatrickú populáciu je nejasný. Pri predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdii 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 štúdii.

Štúdie nepreukázali vplyv na poruchy fertility ani teratogénne účinky.
Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov, pričom sa zistilo, že sa zvyšuje pri pokročilej gestácii. V dôsledku toho je koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred pôrodom zvýšená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
dihydrát citrónanu sodného
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

V neporušenom obale: 3 roky.

Po rekonštitúcii alebo po rekonštitúcii a nariedení bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita na použitie do 12 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Ak sa nespotrebuje okamžite, čas a podmienky uchovania pred použitím sú v zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného a nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla (typ I) utesnená šedou chlórobutylovou zátkou a hliníkovým vyklápacím viečkom s obsahom 40 mg prášku na injekčný roztok.

Veľkosť balenia: 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčný roztok pripravený na použitie sa pripraví pridaním 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky s lyofilizovaným práškom. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný. Takto pripravený roztok sa môže podávať priamo alebo po zmiešaní so 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Nádobka na nariedenie má byť sklenená alebo plastová.

Nolpaza 40 mg, prášok na injekčný roztok sa nesmie pripravovať alebo miešať s inými rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené.

Tento liek sa podáva intravenózne počas 2 – 15 minút.

Obsah injekčnej liekovky je len na jednorazové použitie. Akýkoľvek zvyšok lieku, ktorý zostane v obale, alebo liek, ktorého vzhľad sa zmenil (napr. ak dôjde k zakaleniu alebo vyzrážaniu) sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0340/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. mája 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).