

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nolpaza 40 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje dihydrát natrium-citrátu 5,0 mg a hydroxid sodný q.s.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý homogenní porézni koláč lyofilizátu.

Po rozpuštění v 10 ml 0,9% roztoku NaCl vzniká roztok s pH přibližně 10 a osmolalitou přibližně 382 mosmol/kg.

Po rozpuštění a přidání dalších 100 ml 0,9% roztoku NaCl nebo 5% roztoku glukosy vzniká roztok s pH 9 resp. 8,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nolpaza je indikován u dospělých k léčbě:

- Refluxní ezofagitidy
- Žaludečních a duodenálních vředů
- Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tento léčivý přípravek má být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod odpovídajícím lékařským dohledem.

Intravenózní podání pantoprazolu je doporučováno pouze v případě, že perorální terapie není možná. Data jsou dostupná pro intravenózní podání po dobu do 7 dnů. Jakmile je proto možná perorální terapie, i.v. podávání pantoprazolu má být ukončeno a pantoprazol 40 mg má být podáván perorálně.

Doporučená dávka:

Žaludeční a duodenální vředy, refluxní ezofagitida

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

Zollinger-Ellisonův syndrom a další patologické stavy vyznačující se hypersekrecí

Pro dlouhodobou léčbu Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších patologických stavů vyznačujících se hypersekrecí má být léčba zahájena dávkou 80 mg pantoprazolu intravenózně. Následně může být dávka zvýšena či snížena podle potřeby stanovené měřením kyselé žaludeční sekrece. Při dávkách vyšších než 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně. Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno delší dobu než je nezbytné pro adekvátní kontrolu kyselosti.

Pokud je nutná rychlá regulace kyselosti, zahajovací dávka 2× 80 mg pantoprazolu intravenózně je u většiny pacientů dostatečná ke snížení kyselé produkce do cílového rozmezí (< 10 mEq/h) během jedné hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávkování nutná.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena dávka 20 mg pantoprazolu denně (polovina injekční lahvičky 40 mg pantoprazolu) (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nolpaza 40 mg prášek pro injekční roztok u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Přípravek Nolpaza 40 mg prášek pro injekční roztok proto není doporučeno používat u pacientů do 18 let věku.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale žádná doporučení ohledně dávkování nelze učinit.

Způsob podání

Injekční roztok se připravuje rozpouštěním v 10 ml fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Připravený roztok může být podán přímo nebo po smísení se 100 ml fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukosy 50 mg/ml (5%).

Po naředění musí být roztok použit do 12 hodin (viz bod 6.3).

Léčivý přípravek má být podáván intravenózně po dobu 2–15 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

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater mají být v průběhu léčby pantoprazolem pravidelně kontrolovány hladiny jaterních enzymů. V případě vzestupu hodnot jaterních enzymů je třeba léčbu pantoprazolem i.v. přerušit (viz také bod 4.2).

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, hemateméza, 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.

Souběžné podávání s inhibitory HIV proteázy

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

Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi

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

Hypomagnezemie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezemie 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. Hypomagnezemie může vést k hypokalcemii a/nebo hypokalemii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezemie (a s hypomagnezemií spojené hypokalcemie a/nebo hypokalemie) poté, co byla zahájena suplementace hořčíkem a ukončena léčba inhibitory protonové pumpy.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou působit hypomagnezemií (např. diuretika), je třeba zvážit vyšetření hladiny hořčíku před zahájením léčby 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 proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších pacientů a pacientů s jinými 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 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 frekvencí není známo (viz bod 4.8).

Pacienti mají být při předepisování 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 slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení přípravku Nolpaza. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Sodík

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

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Nolpaza 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 přerušení léčby inhibitorem protonové pumpy.

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 biologická dostupnost závisí na hodnotě pH v žaludku, např. 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 žaludku, jako je atazanavir, se vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pokud je kombinace inhibitoru HIV proteázy s inhibitory protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. virová zátěž). Nemá být překročena denní dávka pantoprazolu 20 mg. Dávkování inhibitoru HIV proteázy může být nutné upravit.

Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Souběžné podávání pantoprazolu a warfarinu nebo fenprokumonu neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu, fenprokumonu nebo INR. Nicméně, byly hlášeny případy zvýšení INR a protrombinového času u pacientů užívajících IPP a warfarin nebo fenprokumon souběžně. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí pacienta. Pacienti léčené pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonom může být nutné sledovat kvůli možnému zvýšení INR a protrombinového času.

Methotrexát

Při souběžném užívání vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladin methotrexátu. Proto v případech, kdy se používají vysoké dávky methotrexátu, například u rakoviny a lupénky, může být třeba zvážit dočasné vysazení pantoprazolu.

Jiné studie interakcí

Pantoprazol je převážně metabolizován játry enzymatickým systémem cytochromu P450. Hlavní metabolickou cestou je demethylace přes CYP2C19 a jinou metabolickou cestou je oxidace přes CYP3A4.

Studie interakcí s léčivými přípravky též metabolizovanými těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin a perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a ethinylestradiolu, 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 demonstrují, že pantoprazol neovlivňuje metabolismus léčivých látek metabolizovaných 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 žádné interakce se souběžně podávanými antacidy.

Zároveň byly provedeny studie interakcí podávání pantoprazolu souběžně 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 IPP, 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 (mezi 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 Nolpaza 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 novorozence/kojence nemůže být vyloučeno. Proto při rozhodování, zda přerušit kojení, nebo zda přerušit léčbu/zdržet se léčby přípravkem Nolpaza je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Nolpaza pro ženu.

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 nebo obsluhovat stroje.

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky jako závrať nebo poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně u 5 % pacientů se dá předpokládat výskyt nežádoucích účinků.

Níže uvedená tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené při podávání pantoprazolu. Jsou řazeny podle frekvence výskytu následovně:

- 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)

Pro všechny nežádoucí účinky hlášené z post-marketingových studií není možno uplatnit toto dělení dle frekvence výskytu, a proto se zde frekvence uvádí jako „není známo“.

V rámci každé frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky řazeny dle snižující se závažnosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1- Nežádoucí účinky pantoprazolu během klinických studií a po uvedení přípravku na trh

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Třídy orgánových systémů					
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie; leukopenie; pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně anafylaktických reakcí a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a nárůst hladiny lipidů (triacylglyceroly, cholesterol); změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie, hypomagnezemie (viz bod 4.4); hypokalcemie ⁽¹⁾ ; hypokalemie ⁽¹⁾
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a jakékoliv zhoršení stavu)	Dezorientace (a jakékoliv zhoršení stavu)	Halucinace, zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů a také jakékoliv zhoršení již existujících příznaků)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy; závrať	Poruchy chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění/ rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigni)	Průjem; nauzea/zvracení; břišní distenze a nadýmání; zácpa; sucho v ústech; bolest a diskomfort v oblasti břicha			Mikroskopická kolitida

Poruchy jater a žlučových cest		Vzrůst hladin jaterních enzymů (aminotransferázy, γ -GT)	Vzrůst hladiny bilirubinu		Hepatoceulární poškození; žloutenka; hepatocelulární selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka/exantém/erupce; svědění	Kopřivka; angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom (TEN); léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS); erythema multiforme; fotosenzitivita; subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)	Artralgie; myalgie		Svalové křeče ⁽²⁾
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointersticiální nefritida (TIN) (s možností progresse do renálního selhání)
Poruchy reprodukčních o systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Tromboflebitida v místě aplikace	Astenie, únava a malátnost	Zvýšená tělesná teplota; periferní edém		

¹ Hypokalcemie a/nebo hypokalemie může být spojená s výskytem hypomagnezemie (viz bod 4.4).

² Svalové křeče 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

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejsou známy žádné příznaky z předávkování u lidí.

Systémové expozice až do dávky 240 mg i.v. aplikované po dobu 2 minut byly velmi dobře tolerovány.

Léčba

Protože se pantoprazol značně váže na proteiny, nelze ho snadno dialyzovat.

V případě předávkování s klinickými známkami intoxikace není, vedle symptomatické a podpůrné léčby, žádné specifické terapeutické doporučení.

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 do aktivní formy v kyselém prostředí parietálních buněk, v nichž inhibuje enzym H^+/K^+ -ATPázu, tedy finální stádium produkce kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Inhibice je závislá na dávce a zahrnuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci této kyseliny. U většiny pacientů dojde k vymizení příznaků během 2 týdnů. Stejně jako u jiných inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů H_2 receptorů, způsobuje léčba pantoprazolem snížení kyselosti v žaludku a tím zvýšení gastrinu v poměru ke snížené aciditě. Zvýšení hladiny gastrinu je reverzibilní. Protože pantoprazol působí distálně od úrovně receptorů parietálních buněk, může inhibovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek léčiva podaného perorálně a intravenózně se neliší.

Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrinu nalačno při podávání pantoprazolu vzrůstají. Při krátkodobém užívání ve většině případů nepřekračují horní mez normálních hodnot. Během dlouhodobé léčby stoupají ve většině případů hladiny gastrinu na dvojnásobek. Avšak nadměrný vzestup nastává pouze v ojedinělých případech. Následkem toho lze během dlouhodobé léčby v menšině případů pozorovat mírný až střední nárůst počtu specifických endokrinních buněk v žaludku (stejně jako u adenomatoidní hyperplazie). Avšak podle dosud provedených studií tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo žaludečních karcinoidů, které byly zjištěny při pokusech na zvířatech (viz bod 5.3), nebyly pozorovány u člověka.

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.

Podle výsledků studií na zvířatech nelze zcela vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem trvající déle než 1 rok na endokrinní parametry štítné žlázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná farmakokinetika

Farmakokinetika se po jednorázovém a opakovaném podání neliší. V rozsahu dávek od 10 do 80 mg je kinetika pantoprazolu v plazmě lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

Distribuce

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

Biotransformace

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 protonové pumpy 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, který je konjugován se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (asi 1,5 hodiny) není o mnoho delší než poločas pantoprazolu.

Zvláštní skupiny pacientů

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 pacienti

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

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 (AUC) přibližně 6krát 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 vliv na dávkování pantoprazolu.

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 dvouleté studii kancerogenity prováděné na potkanech byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly v předžaludku potkanů nalezeny šupinaté papilomatózní buňky. Mechanismus vedoucí ke zformování gastrických nádorů substituovanými benzimidazoly byl pečlivě zkoumán a dovoluje vyvodit závěr, že se jedná o sekundární reakci na výrazně zvýšenou sérovou hladinu gastrinu vyskytující se u potkanů během dlouhodobé léčby. Během dvouleté studie u potkanů a myši samičího pohlaví byla pozorována zvýšená četnost jaterních tumorů, jež pravděpodobně vznikly v důsledku vysokého metabolismu pantoprazolu v játrech.

Ve skupině potkanů léčených nejvyššími dávkami (200 mg/kg) byl pozorován mírně zvýšený výskyt neoplastických změn štítné žlázy. Výskyt těchto nádorů je spojen se změnami v rozkladu tyroxinu v játrech potkanů způsobenými pantoprazolem. Vzhledem k nízké dávce užívané k léčbě u lidí se nežádoucí účinky na štítnou žlázu nepředpokládají.

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_{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 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.

Přechod 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 porodem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Dihydrát natrium-citrátu
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

V původním obalu 3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci nebo rekonstituci a naředění byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I, těsně uzavřená šedou chlorbutylovou zátkou a hliníkovým flip-off uzávěrem s obsahem 40 mg prášku pro injekční roztok.

Velikosti balení: 1, 5, 10 a 20 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok pro intravenózní podání se připraví přidáním 10 ml fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek. Připravený roztok má být čirý a bezbarvý. Tento roztok může být podán přímo nebo po smísení se 100 ml fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 100 ml roztoku glukosy 50 mg/ml (5%). Pro ředění má být použita nádoba ze skla nebo plastu.

Přípravek Nolpaza 40 mg prášek pro injekční roztok, nesmí být připraven nebo mísen s jinými než výše zmíněnými rozpouštědly.

Tento léčivý přípravek má být podáván intravenózně po dobu 2–15 minut.

Obsah lahvičky je určen pouze pro jednorázové použití. Jakékoli zbytky přípravku v lahvičce nebo přípravek, u něhož došlo k vizuálním změnám (např. zakalení nebo vysrážení) musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 09/496/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 6. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 26. 2. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 12. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).