

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pantoprazole Polpharma 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 alebo takmer biely lyofilizovaný prášok s poréznym vzhľadom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pantoprazole Polpharma 40 mg prášok na injekčný roztok je indikovaný u dospelých na:

- refluxnú ezofagitídu
- žalúdočný a dvanástnikový vred
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy spojené s hypersekréciou

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tento liek má byť podávaný zdravotníckym personálom a pod starostlivým lekársnym dohľadom.

Intravenózne podávanie Pantoprazole Polpharma 40 mg prášku na injekčný roztok sa odporúča iba v prípade, keď perorálne podanie nie je vhodné. K dispozícii sú údaje o intravenóznom užívaní počas 7 dní. Preto ihneď, ako je možná perorálna terapia, intravenózna liečba Pantoprazole Polpharma 40 mg práškom na injekčný roztok sa má ukončiť a má sa perorálne podávať 40 mg pantoprazolu.

Odporúčaná dávka

Žalúdočný a dvanástnikový vred, refluxná ezofagitída

Odporúčaná intravenózna dávka je jedna injekčná liekovka Pantoprazole Polpharma 40 mg prášku na injekčný roztok (40 mg pantoprazolu) denne.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy spojené s hypersekréciou

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov spojených s hypersekréciou majú pacienti začať liečbu dennou dávkou 80 mg Pantoprazole Polpharma 40 mg prášku na injekčný roztok. Potom sa má dávka vytitrovať podľa potreby na základe merania sekrécie žalúdočnej kyseliny. Dávka vyššia ako 80 mg denne sa má rozdeliť a podať v dvoch denných dávkach. Dočasné zvýšenie dávky na viac ako 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá sa aplikovať dlhšie ako je to potrebné na adekvátnu kontrolu tvorby kyseliny.

Ak je nutná rýchla kontrola produkcie kyseliny v žalúdku, začiatočná dávka 2 x 80 mg Pantoprazole Polpharma 40 mg prášku na injekčný roztok je u väčšiny pacientov dostatočná na dosiahnutie rýchleho potlačenia sekrécie kyseliny na želané hodnoty (<10 mEq/h) počas jednej hodiny.

Zmena z intravenózneho podávania na perorálne sa má udiť čo najskôr, ako to dovoľí klinický stav pacienta.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Pantoprazole Polpharma 40 mg prášku na injekčný roztok u detí mladších ako 18 rokov nebola preukázaná. Preto sa Pantoprazole Polpharma 40 mg prášok na injekčný roztok neodporúča používať u pacientov mladších ako 18 rokov.

V súčasnosti dostupné informácie sú opísané v časti 5.2, ale nie je možné uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

Denná dávka 20 mg pantoprazolu (polovica injekčnej liekovky so 40 mg pantoprazolu) sa nemá prekročiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Roztok na okamžité použitie sa pripraví zmiešaním s 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Postup na prípravu pozri v časti 6.6.

Prípravený 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 %).

Po príprave sa roztok musí použiť v priebehu 12 hodín.

Liek sa má podávať intravenózne počas doby 2-15 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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 spôsobiť oneskorené stanovenie diagnózy. Ak sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. výrazné neúmyselné zníženie telesnej hmotnosti, opakované vracanie, sťažované prehltnutie, hemateméza, anémia alebo meléna) a pri podozrení na žalúdočný vred alebo jeho diagnostikovaní sa má 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, ktorých absorpcia závisí od kyslého pH žalúdka, napr. atazanavirom, sa neodporúča z dôvodu výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami

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

Hypomagneziémia

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPIs), ako je pantoprazol, najmenej počas troch mesiacov a vo väčšine prípadov počas jedného roka, sa hlásila závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako únava, tetánia, delírium, kŕče, závrat a komorová arytmia, ale na začiatku nemusia byť pozorovateľné a môžu sa prehliadnuť. U väčšiny postihnutých pacientov došlo k zlepšeniu hypomagneziémie po doplnení horčíka a vysadení inhibítorov 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 liečbou inhibítormi protónovej pumpy a pravidelne počas liečby.

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, predovšetkým u starších pacientov alebo v prítomnosti iných známych rizikových faktorov. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomeniny o 10 – 40 %. Časť tohto zvýšenia môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť pod lekárskej dohľadom podľa súčasných klinických požiadaviek a majú mať zabezpečený adekvátny príjem 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 Pantoprazole Polpharma 40 mg prášok na injekčný roztok. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Pantoprazole Polpharma 40 mg práškom na injekčný roztok sa má zastaviť aspoň 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 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

Sodík

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

Celý obsah každej injekčnej liekovky sa má rozpustiť a rozriediť – pozri časť 6.6. Akýkoľvek obsah sodíka v rozpúšťadle treba brať do úvahy pri výpočte celkového obsahu sodíka v pripravenom roztoku. Pre podrobné informácie o obsahu sodíka v rozpúšťadle pozri písomnú informáciu výrobcu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetika liekov, ktorých absorpcia závisí od pH

Vzhľadom na výraznú a dlhotrvajúcu inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvňovať absorpciu iných liekov, pre ktoré je pH žalúdka dôležitým faktorom biologickej dostupnosti, napr. niektorých azolových antimykotík ako ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a iných liečiv ako erlotinib.

Inhibítory HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia závisí od kyslého pH žalúdka, napr. s atazanavirom, sa neodporúča z dôvodu výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia inhibítorov HIV proteázy s inhibítormi protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Denná dávka pantoprazolu 20 mg sa nemá presiahnuť. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inhibítora HIV proteázy.

Kumarínové antikoaguliá (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu ani INR (medzinárodný normalizovaný pomer, International Normalised Ratio). Existujú však hlásenia o zvýšenom INR a protrombínovom čase u pacientov užívajúcich inhibítory protónovej pumpy súbežne s warfarínom alebo fenprokumónom. Zvýšenie INR a protrombínového času môže viesť k nezvyčajnému krvácaniu a aj k smrti. Pacientov liečených pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom môže byť potrebné sledovať z dôvodu zvýšenia INR a protrombínového času.

Metotrexát

Pri súbežnom podávaní vysokých dávok metotrexátu (napr. 300 mg) a inhibítorov protónovej pumpy boli u niektorých pacientov hlásené zvýšené hladiny metotrexátu. U pacientov, ktorí sú liečení vysokými dávkami metotrexátu, napríklad na rakovinu a psoriázu, sa má zvážiť prechodné prerušenie užívania pantoprazolu.

Iné interakčné štúdie

Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia systémom CYP2C19 a iné metabolické cesty zahŕňajú oxidáciu systémom CYP3A4.

V interakčných štúdiách s inými liekmi metabolizovanými týmito cestami ako karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie.

Interakciu pantoprazolu s inými liekmi alebo zlúčeninami, ktoré sú metabolizované tým istým enzýmovým systémom, nie je možné vylúčiť.

Výsledky interakčných štúdií preukázali že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus liečiv metabolizovaných systémom CYP1A2 (ako kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako piroxikam, diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako metoprolol), CYP2E1 (ako etanol) ani neovplyvňuje absorpciu digoxínu súvisiacu s p-glykoproteínom.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Interakčné štúdie sa uskutočnili aj pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie.

Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19

Inhibítory CYP2C19, ako je fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. U pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou

funkcie pečene sa môže zväziť zníženie dávky.

Induktory enzýmov, ktoré majú vplyv na CYP2C19 a CYP3A4, ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu znížiť plazmatické koncentrácie inhibítorov protónovej pumpy, ktoré sú metabolizované týmito enzýmovými systémami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Stredne veľké množstvo údajov u gravidných žien (300-1000 pôrodov) nenaznačuje žiadne malformácie alebo fetoneonatólnu toxicitu pantoprazolu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa odporúča nepoužívať pantoprazol počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pantoprazol vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali, že pantoprazol sa vylučuje do materského mlieka. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského materského mlieka, ale vylučovanie do ľudského materského mlieka bolo hlásené. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Preto sa má pri rozhodnutí o ukončení dojčenia alebo ukončení/prerušení liečby pantoprazolom vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby týmto liekom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo zhoršenie fertility po podávaní 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 objaviť nežiaduce reakcie ako závraty a poruchy zraku (pozri časť 4.8). Ak sa tieto nežiaduce účinky objavia, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt nežiaducich reakcií sa dá očakávať asi u 5 % pacientov. Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je tromboflebitída v mieste podania injekcie. Hnačka a bolesť hlavy sa objavili asi u 1 % pacientov.

V nasledujúcej tabuľke sú nežiaduce účinky, ktoré sa zaznamenali pri užívaní pantoprazolu, zoradené podľa nasledujúcej klasifikácie frekvencie výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); 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 (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

U všetkých nežiaducich účinkov, ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh, nie je možné aplikovať žiadnu z frekvencií výskytu nežiaducich účinkov, a preto sa uvádzajú s frekvenciou „neznáme“.

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

Tabuľka č.1: Nežiaduce účinky pantoprazolu pozorované v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Trieda orgánových systémov					
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopénia; leukopénia; pancytopénia	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia a zvýšené hladiny lipidov (triglyceridov, cholesterolu); zmeny telesnej hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalciémia ¹ ; hypokaliémia ¹
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresia (a všetky druhy zhoršenia)	dezorientácia (a všetky druhy zhoršenia)	halucinácie; zmätenosť (najmä u pacientov s predispozíciou, ako aj zhoršenie týchto symptómov v prípadoch, ak už existovali)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy; závraty	poruchy vnímania 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; bolesť brucha a diskomfort			mikroskopická kolitída

Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transamináz, γ -GT)	zvýšená hladina bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltacka; hepatocelulárne zlyhávanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/exantém /erupcie; pruritus	urtikária; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Lyellov syndróm; multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4); lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými sympomami (DRESS)
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 močových ciest					intersticiálna nefritída (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	tromboflebitída v mieste vpichu	asténia, únava a malátnosť	zvýšenie telesnej teploty; periférny edém		

¹ Hypokalcémia a/alebo hypokaliémia v spojení s hypomagneziémiou (pozri časť 4.4)

² Svalový kŕč ako dôsledok poruchy rovnováhy 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

Nie sú známe príznaky predávkovania u ľudí.

Systémové podanie až do 240 mg aplikované intravenózne dlhšie ako 2 minúty bolo dobre

tolerované. Pantoprazol sa vo veľkej miere viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný. V prípade predávkovania s klinickými príznakmi intoxikácie neexistujú, s výnimkou symptomatickej a podpornej liečby, žiadne špecifické terapeutické odporúčania.

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 špecifickou blokadou protónových púmp parietálnych buniek.

Pantoprazol sa v kyslom prostredí parietálnych buniek mení na svoju aktívnu formu, kde inhibuje enzým H^+ , K^+ -ATPázu, t.j. posledný stupeň produkcie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a pôsobí na bazálnu aj stimulovanú sekréciu. U väčšiny pacientov sa dosiahne ústup príznakov v priebehu 2 týždňov. Rovnako, ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H_2 -receptorov, liečba pantoprazolom má za následok redukciiu kyslosti v žalúdku a úmerne s redukciiu kyslosti vzostup hladiny gastrínu. Vzostup hladiny gastrínu je reverzibilný. Pretože pantoprazol sa viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže inhibovať sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký pri podávaní lieku perorálne alebo intravenózne.

Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrínu nalačno sa po aplikácii pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom užívaní vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu referenčného rozpätia. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu väčšinou zdvojnásobuje. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho sa v menšom počte prípadov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, zistených pri pokusoch na zvieratách (časť 5.3), u ľudí nepozorovala.

Podľa výsledkov štúdií na zvieratách nemožno úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom v trvaní viac ako 1 rok na endokrinné parametre štítnej žľazy.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekréciu kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdku. 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 má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetika

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

Distribúcia

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

Metabolizmus alebo biotransformácia

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

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens okolo 0,1 l/h/kg. Zaznamenalo sa niekoľko prípadov osôb s oneskoreným vylučovaním. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek polčas vylučovania nekoreluje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Eliminácia

Vylučovanie obličkami je hlavnou cestou vylučovania (okolo 80 %) metabolitov pantoprazolu, zvyšok sa vylúči stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 h) nie je dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Pomalí metabolizátori

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný CYP2C19 enzým, preto sa nazývajú pomalí metabolizátori. U týchto jedincov metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne systém CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu bola stredná plocha pod krivkou vyjadrujúcou vzťah plazmatickej koncentrácia a času približne 6 násobne vyššia u pomalých metabolizátorov ako u jedincov s funkčným CYP2C19 enzýmom (extenzívne metabolizujúci). Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia o približne 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná redukcia dávky (vrátane dialyzovaných pacientov). Tak ako u zdravých jedincov, je polčas pantoprazolu krátky. Len veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2 – 3 hod), exkrécia je relatívne rýchla a nedochádza ku kumulácii.

Porucha funkcie pečene

Napriek tomu, že u pacientov s cirhózou pečene (triedy A a B podľa Childa) sa hodnoty polčasu zvyšujú na 7 – 9 hodín a hodnoty AUC sa zvyšujú faktorom 5 – 7, maximálna sérová koncentrácia sa zvýši iba nepatrne faktorom 1,5 v porovnaní so zdravými jedincami.

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V dvojročných štúdiách karcinogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné neoplazmy. Okrem toho boli v jednej štúdií zaznamenané papilómy zo skvamózných buniek v oblasti ústia pažeráka potkanov. Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov substituovanými benzimidazolmi sa dôkladne preskúmal a dovoľuje vysloviť záver, že ide o sekundárnu reakciu na veľmi vysoké hladiny gastrínu v sére, ktoré sa vyskytovali u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami.

V dvojročných štúdiách na hlodavcoch sa pozoroval zvýšený počet nádorov pečene u potkanov a u samičiek myší, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej miery metabolizácie pantoprazolu v pečeni. Zo štúdií mutagenity, bunkových transformačných testov a štúdie DNA väzby vyplýva, že pantoprazol nemá genotoxický potenciál.

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

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdií na potkanoch navrhnuté 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 ľudské klinické expozície. Na konci fázy zotavenia boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a po období zotavenia bez lieku mali telesné hmotnosti tiež tendenciu byť reverzibilné. Zvýšená mortalita sa hlásila 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 štúdií 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 štúdií.

Štúdie nepreukázali zhoršenie plodnosti alebo teratogénne účinky. Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov, pričom sa zistilo, že sa zvyšuje pokračujúcou gestáciou. V dôsledku toho je koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred pôrodom zvýšená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Edetát disodný
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

Neotvorená liekovka: 2 roky

Po rekonštitúcii alebo po rekonštitúcii a nariedení bola chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek spotrebovať okamžite.

Ak sa nespotrebuje okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Injekčné liekovky pred rekonštitúciou uchovávajú sa vo vonkajšom obale ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii a nariedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I uzavretá gumovou chlórbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom, obsahujúca 40 mg prášku na injekčný roztok.

Balenia s obsahom 1, 10 a 50 injekčných liekoviek s práškom na injekčný roztok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčný roztok sa pripraví pridaním 10 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok. Vzhľad lieku po rekonštitúcii má byť bezfarebný až slabo žltý roztok a prakticky bez viditeľných častíc. Takto pripravený roztok sa môže podávať priamo alebo po zmiešaní so 100 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Na nariadenie sa majú použiť sklenené alebo plastové nádoby.

Po rekonštitúcii alebo po rekonštitúcii a nariadení bola chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek spotrebovať okamžite.

Pantoprazole Polpharma 40 mg prášok na injekčný roztok sa nemá pripravovať alebo miešať s inými rozpúšťadlami ako je uvedené.

Liek sa má podávať intravenózne počas doby 2-15 minút.

Obsah injekčnej liekovky je určený na jednorazové použitie. Zvyšok lieku, ktorý zostane, alebo ktorého vzhľad sa zmenil (napr. v prípade zakalenia alebo precipitácie) sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

09/0103/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023