

## 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 citronanu 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 u dospelých na:

- refluxnú ezofagitídu
- žalúdočný a dvanástnikový vred
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekreciou žalúdočnej kyseliny.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Tento liek má podávať zdravotnícky pracovník pod náležitým lekársym dohľadom.

Intravenózne podávanie pantoprazolu sa odporúča len v prípadoch, keď nie je vhodná perorálna aplikácia. O intravenóznom použití sú dostupné údaje len v trvaní najviac 7 dní. Preto, ihneď ako môže byť liečba intravenóznym pantoprazolom prerušená, má sa liečba zmeniť na perorálnu a 40 mg pantoprazolu sa má podávať perorálne.

##### Odporúčaná dávka:

##### Žalúdočný a dvanástnikový vred, refluxná ezofagitída

Odporúčaná intravenózna dávka je jedna injekčná liekovka pantoprazolu (40 mg) denne.

### Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické hypersekrečné stavy

Dlhodobá liečba pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom a inými patologickými hypersekrečnými stavmi sa má začať s dennou dávkou 80 mg pantoprazolu intravenózne. Potom sa môže dávka podľa potreby zvyšovať alebo znižovať na základe miery vylučovania 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 primeranú kontrolu kyseliny.

V prípade, ak je potrebná rýchla kontrola kyseliny, počiatočná 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 ľudí 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 neboli vydané žiadne odporúčania pre 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 pečenné enzýmy. Pri zvýšení hladín pečenných 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. výrazné,

neúmyselné zníženie telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, vracanie krvi, anémia alebo meléna) a je podozrenie na žalúdočný vred alebo je diagnostikovaný, má sa vylúčiť malignita.

Pokiaľ príznaky pretrvávajú napriek adekvátnej liečbe, musí sa zvážiť ďalšie vyšetrenie.

#### Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteáz

Neodporúča sa súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia je závislá na kyslom pH žalúdka, ako je atazanavir, kvôli výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

#### Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami

Liečba Nolpazou 40 mg práškom na injekčný roztok môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií vyvolaných baktériami ako je *Salmonella*, *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

#### Hypomagnezémia

Závažná hypomagnezémia bola zriedkavo hlásená u pacientov, u ktorých liečba inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, užívaných najmenej tri mesiace a vo väčšine prípadov 1 rok. Môžu byť prítomné závažné prejavy hypomagnezémie ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a arytmia komôr, ich nástup môže byť nenápadný a môžu byť prehliadnuté. Hypomagnezémia môže viesť k hypokalcémii a/alebo hypokalémii (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov sa hypomagnezémia (a hypomagnezémia spojená s hypokalcémiou a/alebo hypokalémiou) napravila po nahradení magnézia a prerušení liečby PPI.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú inhibítory protónovej pumpy s digoxínom alebo liečivami, ktoré môžu spôsobiť hypomagnezému (napr. diuretikami), majú zdravotníci pracovníci zvážiť meranie hladín magnézia pred začiatkom a pravidelne počas liečby PPI.

#### Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy môžu mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedrového kĺbu, zápästia a chrbtice, prevažne u starších osôb alebo ak sú prítomné iné známe rizikové faktory, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a počas veľmi dlhej doby (>1 rok). Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko fraktúry o 10 - 40 %. Časť tohto nárastu môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacientom s rizikom vzniku osteoporózy má byť poskytnutá starostlivosť v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami a majú mať dostatočný prísun vitamínu D a kalcia.

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

Inhibítory protónovej pumpy súvisia 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 Nolpazy 40 mg prášku na injekčný roztok. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

#### 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 zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladiny CgA a gastrínu nevrátia po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Lieky s farmakokinetikou absorpcie závislej na pH

Z dôvodu silnej a dlhotrvajúcej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť vstrebávanie liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitou podmienkou biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, napr. u niektorých azolových antimykotík, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol alebo u iných liečiv ako je erlotinib.

### Inhibítory HIV proteáz

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

Ak sa kombinácia inhibítorov HIV proteáz s inhibítormi protónovej pumpy považuje za nevyhnutnú, odporúča sa dôsledné klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Nesmie sa presiahnuť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Nutná môže byť úprava dávkovania inhibítorov HIV proteáz.

### Antikoagulantia kumarínového typu (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvňuje farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu alebo hodnotu INR. Avšak, boli hlásené zvýšené hodnoty INR/protrombínového času u pacientov súbežne užívajúcich inhibítory protónovej pumpy s warfarínom alebo fenprokumónom. 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 inhibítorov protónovej pumpy 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 ukončenie používania pantoprazolu.

### Iné interakčné štúdie

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

Interakčné štúdie s liekmi 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 sú vylúčené.

Výsledky z radu interakčných štúdií dokázali, že pantoprazol neovplyvňuje na metabolizmus liečiv metabolizovaných pomocou CYP1A2 (ako sú kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako sú piroximam, diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako je metoprolol), CYP2E1 (ako je etanol) alebo nezasahuje do absorpcie digoxínu súvisiacej s p-glykoproteínom.

Nepozorovali sa interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Uskutočnili sa taktiež interakčné štúdie pri súbežnom podávaní pantoprazolu a niektorých antibiotík (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Neboli objavené žiadne klinicky významné interakcie.

### Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19

Inhibítory CYP2C19, ako je napr. 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 je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu znižovať plazmatické koncentrácie inhibítorov protónovej pumpy (PPI, proton-pump inhibitors), ktoré sú metabolizované prostredníctvom týchto enzýmových systémov.

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

##### Gravidita

Priemerné množstvo údajov od gravidných žien (300 – 1000 ukončených tehotenstiev) 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 ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského mlieka, ale vylučovanie do materského mlieka u žien bolo zaznamenané. Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť. Z uvedených dôvodov pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/zdržaní sa liečby Nolpazou 40 mg práškom na injekčný roztok je nutné 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 neobjavil žiadny dôkaz o narušenej fertilita 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). Za týchto okolností pacient nemá viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Dá sa očakávať, že približne 5 % pacientov bude pociťovať nežiaduce účinky.

V nižšie uvedenej tabuľke je zoznam nežiaducich účinkov hlásených v súvislosti s užívaním pantoprazolu, ktoré sú zoradené do nasledovných skupín frekvencií:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ );
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $\leq 1/100$ );
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $\leq 1/1\ 000$ );
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ );
- neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

U všetkých nežiaducich účinkov, ktoré boli hlásené po uvedení lieku na trh, nie je možné aplikovať frekvenciu výskytu a 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 súvisiace s pantoprazolom hlásené z klinických štúdií a po uvedení lieku na trh

<b>Frekvencia</b> <b>Trieda</b> <b>orgánových</b> <b>systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			Agranulocytóza	Trombocytopénia; leukopénia; pancytopénia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Precitlivenosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			Hyperlipidémia a nárast lipidov (triglyceridy, cholesterol); zmeny hmotnosti		Hyponatrémia; hypomagnezémia (pozri časť 4.4); hypokalcémia <sup>(1)</sup> ; hypokalémia <sup>(1)</sup>
<b>Psychické poruchy</b>		Poruchy spánku	Depresia (a všetky jej zhoršenia)	Dezorientácia (a všetky jej zhoršenia)	Halucinácie; zmätenosť (najmä u pacientov s predispozíciou, ako aj zhoršenie príznakov v prípade už prítomných príznakov)
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolesť hlavy; závrat	Poruchy chuti		Parestézia
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy videnia/ rozmazané videnie		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Glandulárne polypy fundu (benígne)	Hnačka; nevoľnosť/ vracanie; abdominálna distenzia a nadúvanie; zápcha; sucho v ústach, abdominálna bolesť a diskomfort			mikroskopická kolitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		Zvýšenie pečeňových enzýmov (transamináz, $\gamma$ -GT)	Zvýšený bilirubín		Hepatocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatocelulárne zlyhania
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážka/ exantém/ erupcia; svrbenie	Žihľavka; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Lyellov

					syndróm; multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Zlomenina bedrového kĺbu, zápästia alebo chrbti-ce (pozri časť 4.4)	Artralgia; myalgia		Svalové kŕče <sup>(2)</sup>
<b>Poruchy obličiek a močovej sústavy</b>					Tubulointersticiálna nefritída (TIN) (s možnosťou progresie do zlyhania obličiek)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			Gynekomastia		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Tromboflebitída na mieste vpichu injekcie	Asténia, únava a malátnosť	Zvýšenie telesnej teploty; periférny edém		

<sup>1</sup> hypokalcémia a/alebo hypokalémia môžu súvisieť s hypomagnezémiou (pozri časť 4.4)

<sup>2</sup> svalové kŕče v dôsledku poruchy elektrolytov

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

##### Príznaky

Nie sú známe príznaky predávkovania u ľudí.

Systémová expozícia dávkami až do 240 mg podanými intravenózne v priebehu 2 minút bola dobre tolerovaná.

##### Liečba

Keďže sa pantoprazol extenzívne viaže na bielkoviny, nedá sa ľahko dialyzovať.

V prípade predávkovania 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: Liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy  
ATC kód: A02BC02

### Mechanizmus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, ktorý špecifickým účinkom na parietálne bunky protónovej pumpy inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku.

Pantoprazol konvertuje na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázu, t.j. finálny stupeň v produkcii kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a ovplyvňuje ako bazálnu tak aj stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov nastáva úľava do 2 týždňov. Tak ako po aplikácii iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H<sub>2</sub> receptorov liečba pantoprazolom znižuje kyslosť v žalúdku a úmerne s redukciou kyslosti sa zvyšuje hladina gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Vzhľadom na to, že sa pantoprazol viaže na enzým distálne od hladiny bunkového receptora, môže ovplyvniť sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok je ten istý, bez ohľadu na to, či sa liek podáva perorálne alebo intravenózne.

### Farmakodynamické účinky

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

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie 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 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.

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 bielkoviny je 98 %. Distribučný objem je okolo 0,15 l/kg.

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Terminálny polčas sa pohybuje okolo 1 hodiny a klírens okolo 0,1 l/h/kg. Popísaných bolo niekoľko prípadov s oneskorenou elimináciou. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na parietálne bunky



protónovej pumpy počas eliminácie nekoreluje s podstatne dlhším pretrvávaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Renálna eliminácia predstavuje hlavnú cestu exkrécie (asi 80 %) pre metabolity pantoprazolu, zvyšok sa vylučuje stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol, ktorý sa konjuguje so sulfátom. Počas hlavného metabolitu (asi 1,5 hodiny) nie je oveľa dlhší ako počas pantoprazolu.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### Porucha funkcie obličiek

Keď sa pantoprazol podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov), nie je potrebné znižovať dávku. Počas pantoprazolu je krátky tak, ako aj u zdravých jednotlivcov. Iba veľmi malé množstvo pantoprazolu môže byť dialyzované. Hoci hlavný metabolit má mierne oneskorený polčas (2 - 3 hod), 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 a 9 hod a hodnoty AUC sa zvyšujú o faktor 5 - 7, maximálne sérové koncentrácie sa v porovnaní so zdravými jednotlivcami zvyšujú len mierne (o faktor 1,5).

##### Starší

Mierne zvýšenie AUC a  $C_{max}$  u starších dobrovoľníkov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi taktiež nie je klinicky relevantné.

##### *Pomalí metabolizéri*

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

##### *Pediatrická populácia*

Po podaní jednorazových intravenózných 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 sú v rozsahu zodpovedajúcom hodnotám 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 dvojročných štúdiách karcinogenity na potkanoch bol pozorovaný výskyt neuroendokrinných nádorov. Okrem toho boli zaznamenané šupinaté bunkové papilómy v predžalúdku potkanov. Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov substituovanými benzimidazolmi bol starostlivo skúmaný a to dovoľuje vysloviť záver, že ide o sekundárnu reakciu na nadmerné zvýšenie sérových hladín gastrínu pri dlhodobom podávaní vysokých dávok. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch bol pozorovaný nárast počtu nádorov na pečeni u potkanov a u samíc myši, čo bolo interpretované ako dôsledok vysokého pomeru metabolizovaného 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 štípení tyroxínu v pečeni potkana indukovanými pantoprazolom. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne vedľajšie účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdiu 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 štúdiu na potkanoch s mierne nižšími dávkami sa pri dávke 3 mg/kg nezistili žiadne nežiaduce účinky v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdiu.

Štúdie nepreukázali vplyv na zhoršenie plodnosti alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov a zistilo sa, 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**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávajúte 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) utesená šedou chlórbutylovou 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. máj 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. máj 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024

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