

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Controloc 40 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje pantoprazolum 40 mg (ve formě pantoprazolum natriicum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg dihydrát edetanu disodného a 0,24 mg hydroxidu sodného. Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Controloc je indikován u dospělých k léčbě:

- Refluxní ezofagitida
- Žaludeční a duodenální vředy
- Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Žaludeční a duodenální vředy, refluxní ezofagitida

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

Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece

U dlouhodobé léčby Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece by měla být u pacientů zahájena léčba denní dávkou 80 mg přípravku Controloc. Poté může být dávka zvyšována nebo snižována podle potřeby stanovené měřením kyselé žaludeční sekrece.

U dávek nad 80 mg denně by měla být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně.

Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemělo by být podáváno déle, než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti.

Pokud je nutná rychlá regulace kyselosti, zahajovací dávka 2x 80 mg přípravku Controloc je u většiny pacientů dostatečná ke snížení kyselé produkce do cílové hodnoty (<10 mEq/h) během jedné hodiny.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Controloc nebyla u dětí do 18 let věku stanovena. Přípravek Controloc proto není doporučeno používat u pacientů do 18 let věku. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale žádná doporučení ohledně dávkování nemohou být stanovena.

Způsob podání

Roztok k podání se připravuje v 10 ml injekčního roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného. Návod k přípravě roztoku je uveden v bodě 6.6. Připravený roztok lze podat přímo, nebo může být podán po smísení se 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo s injekčním roztokem glukózy 55 mg/ml (5%).

Připravený roztok je třeba použít do 12 hodin po přípravě.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Maligní onemocnění žaludku

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpozdít 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.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater mají být během léčby pantoprazolem pravidelně monitorovány hladiny jaterních enzymů. V případě zvýšení hodnot jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Současné podávání s inhibitory HIV proteázy

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

Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi

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

Hypomagnezémie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je pantoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezémie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezémie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. Hypomagnezémie může vést k hypokalcémii a/nebo hypokalémii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie (a hypokalcémie a/nebo hypokalémie spojené s hypomagnezemií) poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými léčivými látkami, které mohou působit hypomagnezemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia 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 nebo osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

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 Controloc. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Interference s laboratorními testy

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

Controloc obsahuje sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky s pH-dependentní absorpcí

Z důvodu výrazné a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol ovlivnit absorpci jiných léčivých přípravků, jejichž 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 nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4).

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

Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Současné podávání pantoprazolu a warfarinu nebo fenprokumonu neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu, fenprokumonu nebo INR. Nicméně, byly hlášeny případy o zvýšení INR a protrombinového času u pacientů užívajících IPP a warfarinu nebo fenprokumonu současně. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí pacienta. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonem musí být sledováni pro zvýšení INR a protrombinového času.

Methotrexát

Během současného použití vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladiny methotrexátu v krvi. Proto v případech, kdy se podávají vysoké dávky methotrexátu, například u zhoubného nádorového onemocnění nebo psoriázy, se musí zvážit dočasné vysazení pantoprazolu.

Jiné studie interakcí

Pantoprazol je rozsáhle metabolizován v játrech prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. Hlavní cestou metabolizace je demethylace prostřednictvím CYP2C19 a mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4.

Studie interakcí s léčivými přípravky, metabolizovanými těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a etinylestradiolu, 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 enzymy CYP1A2 (jako kofein, theofylin), CYP2C9 (jako piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (jako metoprolol), CYP2E1 (jako ethanol), ani že nezasahuje do absorpce digoxinu související s p-glykoproteinem.

Nebyly zaznamenány ani interakce se současně podávanými antacidy.

Zároveň byly provedeny studie interakcí podávání pantoprazolu současně 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 funkcí 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Z dostupných údajů o podávání pantoprazolu těhotným ženám (výsledky od 300-1000 těhotných žen) nenaznačují malformativní nebo fetoneonatalní toxicitu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření, je vhodné, aby se zabránilo používání přípravku Controloc během těhotenství.

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 Controloc je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Controloc 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 zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky jako závratě a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou, pacient nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Tabulka níže uvádí seznam nežádoucích účinků hlášených u pantoprazolu, seřazených podle následující klasifikace četnosti výskytu.

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Na žádné nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh není možné aplikovat četnosti nežádoucích účinků, proto jsou uvedeny pod četností „není známo“.

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

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

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Třída orgánových systémů					
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a zvýšení lipidů (triglyceridů a cholesterolu); změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie; Hypomagnezémie (viz bod 4.4); Hypokalcémie ⁽¹⁾ Hypokalémie ⁽¹⁾

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Třída orgánových systémů					
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a zhoršení všech příznaků)	Dezorientace (a zhoršení všech příznaků)	Halucinace; zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů, jakož i zhoršení těchto příznaků, kde již jsou přítomny)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy; závratě	Poruchy chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění / rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigni)	Průjem; Nausea / zvracení; Břišní distenze a nadmutí břicha; Zácpa; Sucho v ústech; Bolest břicha a břišní diskomfort			Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené jaterní enzymy (transaminázy, γ -GT)	Zvýšený bilirubin		Hepatoceulární poškození; ikterus; hepatocelulární selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka / exantém / erupce; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom; Erythema multiforme; Fotosenzitivita; Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4). léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)	Artralgie; myalgie		Svalový spasmus ⁽²⁾

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Třída orgánových systémů					
Poruchy ledvin a močových cest					Intersticiální nefritida (s možnou progresí k renálnímu selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Tromboflebitida v místě injekce	Asténie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; Periferní edém		

¹Hypokalcémie a/nebo hypokalémie může být spojená s výskytem hypomagnezémie (viz bod 4.4).

²Svalový spasmus jako důsledek poruchy elektrolytové rovnováhy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Žádné příznaky předávkování u člověka nejsou známy.

Dávky do 240 mg aplikované intravenózně po dobu dvou minut byly velmi dobře tolerovány.

Jelikož se pantoprazol výrazně váže na proteiny, není jednoduché ho dialyzovat.

V případě předávkování s klinickými známkami intoxikace neexistují žádná specifická terapeutická doporučení kromě symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory protonové pumpy

ATC kód: A02BC02

Mechanismus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, který inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickou blokádu protonové pumpy parietálních buněk.

Pantoprazol se konvertuje na aktivní formu v kyselém prostředí parietálních buněk, kde inhibuje enzym H⁺, K⁺-ATPázu, tj. finální stádium tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Inhibice je závislá na dávce a ovlivňuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci kyseliny. U většiny pacientů je vymizení příznaků dosaženo v průběhu 2 týdnů. Stejně jako u jiných inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů H₂ receptorů léčba pantoprazolem snižuje aciditu v žaludku, a tím zvyšuje gastrin v poměru ke snížení acidity. Zvýšení gastrinu je reverzibilní. Protože se pantoprazol váže na enzym distálně od

úrovně buněčných receptorů, může inhibovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin).

Účinek je stejný při perorálním i intravenózním podání přípravku.

Farmakodynamické účinky

Působením pantoprazolu se zvyšují hodnoty gastrinu při hladovění. Při krátkodobém užívání ve většině případů nepřekračují horní mez normálních hodnot. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. K nadměrnému zvýšení však dochází pouze v ojedinělých případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (jednoduchá až adenomatoidní hyperplazie). Podle dosud provedených studií byla tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo gastrických karcinoidů zjištěna ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3), avšak nebyla pozorována u člověka.

Na základě studií na zvířatech nelze vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem překračující období 1 roku na endokrinní parametry štítné žlázy.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná farmakokinetika

Farmakokinetika se neliší po jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí 10 - 80 mg je plazmatická kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

Distribuce

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

Biotransformace

Látka je metabolizována téměř výhradně v játrech. Hlavní cestou metabolizace je demethylace prostřednictvím CYP2C19 s následnou konjugací se sulfátem, mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4.

Eliminace

Terminální poločas je přibližně 1 hodina a clearance se pohybuje okolo 0,1 l/hod/kg. Vyskytlo se několik případů se zpožděnou eliminací. Díky specifické vazbě pantoprazolu na protonovou pumpu parietálních buněk nekoreluje eliminační poločas s mnohem delší dobou trvání účinku (inhibice sekrece kyseliny).

Renální eliminace představuje hlavní cestu exkrece (asi 80 %) metabolitů pantoprazolu, zbytek je vylučován stolicí. Hlavním metabolitem v séru i v moči je desmethylpantoprazol konjugovaný se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (asi 1,5 hod) není o mnoho delší než poločas pantoprazolu.

Zvláštní populace

Pomalí metabolizátoři

Přibližně 3 % evropské populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a tito 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 6x vyšší u pomalých metabolizátorů než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace byly zvýšeny asi o 60 %. Tato zjištění nemají žádný vliv na dávkování pantoprazolu.

Porucha funkce ledvin

Při podávání pantoprazolu pacientům se snížením ledvinových funkcí (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.

Pediatrická populace

Po podání jednotlivých i.v. dávek pantoprazolu 0,8 nebo 1,6 mg/kg dětem ve věku 2 – 16 let nebyly pozorovány významné souvislosti mezi clearance pantoprazolu a věkem nebo tělesnou hmotností. AUC a distribuční objem byly v souladu s hodnotami pro dospělé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvouletých studiích karcinogenity na potkanech byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly nalezeny papilomy dlaždicových buněk v přední části žaludku potkanů. Podrobně byl zkoumán mechanismus vedoucí k tvorbě gastrických karcinoidů při léčbě substituovanými benzimidazoly, což umožňuje závěr, že se jedná o sekundární reakci na nadměrné zvýšení sérových hladin gastrinu, které nastalo u potkanů během chronického podávání vysokých dávek. Ve dvouletých studiích na hlodavcích byl u potkanů a u myších samic pozorován vyšší počet jaterních nádorů, což bylo interpretováno jako následek vysokého poměru metabolizace pantoprazolu v játrech.

Mírné zvýšení neoplastických změn štítné žlázy bylo pozorováno ve skupině potkanů, kterým byly podávány nejvyšší dávky (200 mg/kg). Výskyt těchto neoplazmat souvisí se změnami odbourávání thyroxinu v játrech potkanů vyvolanými pantoprazolem. Jelikož terapeutická dávka u člověka je nízká, neočekávají se žádné nežádoucí účinky na štítnou žlázu.

V peri- a postnatální reprodukční studii u potkanů hodnotící vývoj kostí byly pozorovány 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 žádné důkazy poškození fertility či teratogenní účinky. Přechod přes placentu byl testován na potkanech a bylo zjištěno, že se zvyšuje s pozdějšími stádii gestace. V důsledku toho je koncentrace pantoprazolu u plodu krátce před porodem zvýšena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát diantrium-edetátu, hydroxid sodný (pro úpravu 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

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Po rozpuštění či rozpuštění a naředění byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Pokud přípravek není spotřebován okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pro podmínky uchování přípravku po rozpuštění a rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

injekční lahvička z čirého skla (typ I) o velikosti 10 ml s hliníkovým uzávěrem a uzávěrem z šedé gumy, která obsahuje 40 mg prášku pro injekční roztok.

Velikost balení

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok.

Vícečetné balení 5 (5 balení po 1) injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok.

balení pro nemocniční zařízení

1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok.

Vícečetné balení 5 (5 balení po 1) injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok.

Vícečetné balení 10 (10 balení po 1) injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok.

Vícečetné balení 20 (20 balení po 1) injekčních lahviček s práškem pro injekční roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Příprava injekčního roztoku: 10 ml fyziologického roztoku 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) se vstříkne do injekční lahvičky obsahující prášek. Vzhled přípravku po rekonstituci je čirý nažloutlý roztok. Připravený roztok je třeba podat přímo, nebo může být podán po smísení s 100 ml fyziologického roztoku 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) nebo s roztokem glukózy 55 mg/ml (5%). Pro přípravu roztoku mají být použity skleněné nebo plastové nádoby.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena na dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Po rozpuštění či rozpuštění a naředění byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě.

Controloc nemá být připravován nebo mísen s jinými rozpouštědly než těmi, které jsou zde uvedené.

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

Obsah injekční lahvičky je určen pouze pro jednorázové použití. Zbytek přípravku v nádobě, nebo v případě změny vzhledu přípravku (např. zakalení či sraženiny v roztoku), musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str 2,
78467 Konstanz,
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/832/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. prosince 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 15. prosince 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 1. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) <http://www.sukl.cz>.