

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nolpaza 40 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 40 mg (ve formě pantoprazolum natriicum sesquihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem:

- sorbitol: 36 mg/tableta

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Světle žlutohnědá, oválná, mírně bikonvexní tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

- Refluxní ezofagitida.

Dospělí

- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaci s adekvátní terapií antibiotiky u pacientů s vředy souvisejícími s *H. pylori*.
- Žaludeční a duodenální vředy.
- Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

Refluxní ezofagitida

Jedna tableta přípravku Nolpaza denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Nolpaza denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů.

Dospělí

Eradikace *H. pylori* v kombinaci se dvěma vhodnými antibiotiky

U pacientů pozitivních na *H. pylori* s žaludečními a duodenálními vředy se má docílit eradikace bakterie prostřednictvím kombinované terapie. Je třeba vzít v úvahu místní pokyny (např. národní doporučení) s ohledem na bakteriální rezistenci a vhodné užívání a předepisování antibakteriálních látek. V závislosti

na možné rezistenci je možné pro eradikaci *H. pylori* doporučit následující kombinace:

- a) 2× denně 1 tableta přípravku Nolpaza
+2× denně 1 000 mg amoxicilinu
+2× denně 500 mg klarithromycinu
- b) 2× denně 1 tableta přípravku Nolpaza
+2× denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)
+2× denně 250–500 mg klarithromycinu
- c) 2× denně 1 tableta přípravku Nolpaza
+2× denně 1 000 mg amoxicilinu
+2× denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)

V průběhu kombinované terapie pro eradikaci infekce *H. pylori* je třeba podat druhou tabletu přípravku Nolpaza 1 hodinu před večeří. Kombinovaná terapie má obecně trvat 7 dní a může být prodloužena o dalších 7 dní na celkové trvání léčby po dobu dvou týdnů. Pokud pro zajištění vyléčení vředů je indikována další léčba pantoprazolem, je třeba zvážit dávky doporučené pro léčbu duodenálních a žaludečních vředů.

Pokud kombinovaná terapie nepřichází do úvahy, např. pokud vyšetření na *H. pylori* je negativní, potom je doporučeno následující dávkování přípravku Nolpaza v monoterapii:

Léčba žaludečního vředu

Jedna tableta přípravku Nolpaza denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Nolpaza denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení žaludečního vředu je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů.

Léčba duodenálního vředu

Jedna tableta přípravku Nolpaza denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Nolpaza denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení duodenálního vředu je obvykle třeba 2 týdnů. Pokud toto 2týdenní období léčby není dostatečné, je vyléčení ve většině případů dosaženo během dalších 2 týdnů.

Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece

V dlouhodobé léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece mají pacienti léčbu zahájit denní dávkou 80 mg (2 tablety přípravku Nolpaza). Poté může být dávka titrována směrem nahoru nebo dolů podle potřeby stanovené měřením sekrece žaludeční kyseliny. U dávek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně. Přejídné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno déle než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti. Délka léčby Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece není omezena a má být přizpůsobena klinickým potřebám.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Denní dávka 20 mg pantoprazolu (1 tableta pantoprazolu 20 mg) nemá být překročena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Přípravek Nolpaza nesmí být užíván v kombinované léčbě pro eradikaci *H. pylori* u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti a bezpečnosti přípravku Nolpaza v kombinované léčbě těchto pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek Nolpaza nesmí být podáván v kombinované léčbě pro eradikaci *H. pylori* u pacientů s poruchou funkce ledvin vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti a bezpečnosti přípravku Nolpaza v kombinované léčbě těchto pacientů.

Pediatrická populace

Děti ve věku do 12 let

Podávání přípravku Nolpaza dětem ve věku do 12 let se nedoporučuje vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině.

Způsob podání

Tablety se nesmí žvýkat ani drtit, mají se polykat celé 1 hodinu před jídlem a zapít trochou tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, sorbitol 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 se mají v průběhu léčby pantoprazolem pravidelně kontrolovat jaterní enzymy, zejména při dlouhodobém užívání. V případě vzestupu jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Kombinovaná terapie

V případě kombinované terapie je třeba prostudovat Souhrny údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků používaných k této léčbě.

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 neúmyslný úbytek tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméza, anémie nebo melena) 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).

Vliv na absorpci vitamínu B₁₂

U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem a s dalšími stavy patologické hypersekrece vyžadujícími dlouhodobou léčbu, může pantoprazol, stejně jako všechny léčivé přípravky blokující tvorbu žaludeční kyseliny, snížit absorpci vitamínu B₁₂ (kyanokobalaminu) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba zvážit u pacientů se sníženými tělesnými zásobami vitamínu B₁₂ nebo u pacientů s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂, kteří podstupují dlouhodobou terapii, nebo jsou-li pozorovány klinické příznaky takového stavu.

Dlouhodobá léčba

Při dlouhodobé léčbě, zejména při délce léčby více než 1 rok, má být pacient pod pravidelným lékařským dohledem.

Gastrointestinální infekce vyvolané bakteriemi

Léčba přípravkem Nolpaza může vést k mírnému zvýšení rizika výskytu gastrointestinálních infekcí

způsobených bakteriemi rodu *Salmonella* a *Campylobacter* a *C.difficile*.

Hypomagnesemie

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

U pacientů, u nichž se očekává dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou způsobit hypomagnesemii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnesia 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 osob a 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 Nolpaza. 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 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 přerušování léčby inhibitory protonové pumpy.

Přípravek Nolpaza obsahuje sorbitol a sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 36 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek souběžně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktosy) a příjem sorbitolu (nebo fruktosy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných souběžně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, 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 perorální biologická dostupnost závisí na hodnotě pH 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 fenprokumonem 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 hladiny methotrexátu. Proto v případech, kdy se podávají vysoké dávky methotrexátu, například u rakoviny nebo psoriázy, může být třeba 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 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.

Byly rovněž 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 lze zvážit 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 PPI, které jsou metabolizovány prostřednictvím těchto enzymatických systémů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300–1 000 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 nelze vyloučit. 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

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno poškození fertility po podání pantoprazolu (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 objevit nežádoucí účinky, jako je závrať a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud pacient pocítí tyto příznaky, nemá řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Na žádné nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh není možné aplikovat četnosti nežádoucích účinků, a proto jsou uvedeny s četností „není známo“.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1. Nežádoucí účinky pantoprazolu v klinických studiích a 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			Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a zvýšení lipidů (triacylglycerolů, cholesterolu); změny tělesné		Hyponatremie; hypomagnesemie (viz bod 4.4); hypokalcemie ¹ ; hypokalemie ¹

			hmotnosti		
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; závrať	Poruchy chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění / rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)	Průjem; nauzea / 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 (aminotransferázy, γ -GT)	Zvýšený bilirubin		Hepatoceulární poškození; ikterus; jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		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 tkáň		Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)	Artralgie; myalgie		Svalový spasmus ²
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointersticiální nefritida (TIN) (s možností progresu do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; periferní edém		

¹Hypokalcemie a/nebo hypokalemie může být spojená s výskytem hypomagnesemie (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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Žádné příznaky předávkování u člověka nejsou známy.

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

Léčba

Z důvodu vysoké vazby na proteiny krevní plazmy není pantoprazol možné rychle eliminovat pomocí dialýzy.

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 blokadou protonové pumpy parietálních buněk.

Pantoprazol se konvertuje na aktivní formu v kyselém prostředí parietálních buněk, kde inhibuje enzym H^+ , K^+ -ATPasu, tj. finální stádium tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Tato inhibice je závislá na dávce a ovlivňuje jak bazální tak i stimulovanou sekreci kyseliny. U většiny pacientů je vymizení příznaků dosaženo v průběhu 2 týdnů. Stejně jako u jiných inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů H_2 receptorů způsobuje léčba pantoprazolem snížení acidity v žaludku a tím zvyšuje gastrin v poměru ke snížení acidity. Zvýšení gastrinu je reverzibilní. Jelikož se pantoprazol váže na enzym distálně od úrovně buněčných receptorů, může inhibovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek léčivé látky je stejný při perorálním i intravenózním podání.

Farmakodynamické účinky

Působením pantoprazolu se zvyšují hodnoty gastrinu nalačno. 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 izolovaných případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (prostá až adenomatoidní hyperplazie). Podle dosud provedených studií byla tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo žaludečních karcinoidů zjištěna ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3), tyto projevy však 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.

Na základě výsledků ze studií na zvířatech nelze vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem přesahující 1 rok na endokrinní parametry štítné žlázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pantoprazol je rychle absorbován a maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo i po jednorázové perorální dávce 40 mg. Maximálních sérových koncentrací kolem 2–3 µg/ml je dosaženo průměrně za 2,5 h po podání, a tyto hodnoty zůstávají konstantní i po opakovaném podávání.

Farmakokinetika se neliší po jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí od 10 do 80 mg je plazmatická kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání. Bylo zjištěno, že absolutní biologická dostupnost z tablety je kolem 77 %. Souběžný příjem potravy neovlivňuje AUC, maximální sérovou koncentraci, a tedy ani na biologickou dostupnost. Souběžný příjem potravy pouze zvyšuje kolísání doby vstřebávání.

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/h/kg. Vyskytlo se několik případů osob 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 vylučování (zhruba 80 %) metabolitů pantoprazolu; zbytek se vylučuje stolicí. Hlavním metabolitem v séru i v moči je desmethylpantoprazol, který je konjugován se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (zhruba 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 h), exkrece je přesto rychlá, a tudíž nedochází ke kumulaci.

Porucha funkce jater

Ačkoli se hodnota poločasu u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B podle Childa) zvyšuje na 7 až 9 hodin 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 AUC a C_{max} u starších dobrovolníků oproti mladším 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 plazmatických koncentrací v čase (AUC) přibližně 6× vyšší u pomalých metabolizátorů, než u jedinců

s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace se zvýšily asi o 60 %. Tato zjištění nemají vliv na dávkování pantoprazolu.

Pediatrická populace

Po podání jednotlivé perorální dávky 20 nebo 40 mg pantoprazolu dětem ve věku 5–16 let byly hodnoty AUC a C_{max} v rozmezí odpovídajícím hodnotám u dospělých.

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

Preklinické 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, jež umožňuje učinit 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 vysoké míry 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 nádorů souvisí se změnami odbourávání thyroxinu v játrech potkanů vyvolaných pantoprazolem. Protože je terapeutická dávka u člověka nízká, neočekávají se žádné nežádoucí účinky na štítnou žlázu.

V peri- a postnatální reprodukční studii u potkanů hodnotící vývoj kostí byly pozorovány známky 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 nebo teratogenních účinků.

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

Jádro tablety

Mannitol

Krospovidon (typ A, typ B)

Uhličitan sodný

Sorbitol (E 420)

Kalcium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa

Povidon (K25)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol
Kopolymer ME/EA 1:1
Natrium-lauryl-sulfát
Polysorbát 80
Makrogol 6000
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

HDPE nádobka:

Po prvním otevření nádobky musí být přípravek spotřebován do 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nádobka: Uchovávejte v dobře uzavřené nádobce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC fólie a hliníková fólie) v krabičce.

Velikosti balení 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 × 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 × 1, 112 a 140 enterosolventních tablet.

HDPE nádobka s vysoušecím prostředkem silikagelem v šroubovacím uzávěru z PP umožňujícím detekci jeho porušení.

Velikost balení 100 a 250 enterosolventních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

09/423/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 7. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 10. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2023

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