

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nolpaza 20 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 20 mg (ve formě pantoprazolum natriicum sesquihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem:

- sorbitol: 18 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

Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu.

Dlouhodobá léčba a prevence recidivy refluxní ezofagitidy.

Dospělí

Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných neselektivními nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID) u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu

Doporučená perorální dávka je jedna enterosolventní tableta přípravku Nolpaza 20 mg denně. K ústupu potíží dochází obvykle během 2–4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, ústupu obtíží je zpravidla dosaženo během dalších 4 týdnů. Jestliže již bylo úspěšně dosaženo úlevy, případné potíže, které se znovu objeví, mohou být zvládnuty dávkovacím režimem 20 mg jednou denně podle potřeby. V případě, že nelze touto léčbou podle potřeby dosáhnout uspokojivého potlačení příznaků, lze zvažovat přechod na souvislou léčbu.

Dlouhodobá léčba a prevence recidivy refluxní ezofagitidy

Při dlouhodobé léčbě se doporučuje udržovací dávka jedna enterosolventní tableta přípravku Nolpaza

20 mg denně. Pokud dojde k relapsu, zvyšuje se dávkování na 40 mg pantoprazolu denně. Pro tento případ je k dispozici přípravek Nolpaza 40 mg. Po vyléčení relapsu lze dávku opět snížit na 20 mg pantoprazolu.

Dospělí

Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných neselektivními nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID) u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID

Doporučená perorální dávka je jedna enterosolventní tableta přípravku Nolpaza 20 mg denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce není nutná úprava dávky.

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 nebo drtit, polykají se celé 1 hodinu před jídlem a zapíjejí se trochou vody.

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).

Současné podávání s NSAID

Užívání přípravku Nolpaza k prevenci gastroduodenálních vředů vyvolaných neselektivními nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID) se má omezovat na pacienty, u nichž je potřeba pokračovat v léčbě NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních komplikací. Toto zvýšené riziko je třeba vyhodnotit podle jednotlivých rizikových faktorů, např. pokročilý věk (> 65 let), anamnéza žaludečního nebo duodenálního vředu nebo krvácení v horní části gastrointestinálního traktu.

Maligní onemocnění žaludku

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpozdit stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoli varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméze, 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.

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 vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti nedoporučuje (viz bod 4.5).

Vliv na absorpci vitamínu B₁₂

Pantoprazol, stejně jako všechny léčivé přípravky blokující tvorbu žaludeční kyseliny, může 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 pozorováni klinické známky 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*.

Hypomagnezémie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, byly 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. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitorem 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 látkami, které mohou způsobit hypomagnezémii (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 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 erythematoses (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 inhibitorem 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 inhibitorem protonové pumpy.

Přípravek Nolpaza obsahuje sorbitol a sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 18 mg sorbitolu v jedné tabletě.

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

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně 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 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)

Současné 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 současně. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí pacienta. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonom mají být sledováni kvůli možnému zvýšení INR a protrombinového času.

Methotrexát

Při současném 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 nádorového onemocnění nebo psoriázy, se má 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 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 funkce jater.

Induktory ovlivňující enzymy CYP2C19 a CYP3A4, jako je rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou snižovat plazmatické koncentrace IPP, které jsou metabolizovány prostřednictvím těchto enzymatických systémů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu pantoprazolu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Nolpaza v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování pantoprazolu do mateřského mléka. Nejsou k dispozici dostatečné informace o vylučování pantoprazolu do lidského mateřského mléka, ale vylučování do lidského mateřského mléka bylo hlášeno. Riziko pro novorozence/kojence nemůže být vyloučeno. Proto při rozhodování, zda přerušit kojení, nebo zda přerušit léčbu/zdržet se léčby přípravkem Nolpaza, je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Nolpaza pro ženu.

Fertilita

Nebylo prokázáno poškození fertility po podání pantoprazolu ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pantoprazol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Mohou se objevit nežádoucí účinky, jako jsou závratě 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. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem a bolest hlavy, oba tyto účinky se projevují u přibližně 1 % pacientů.

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 (triglyceridů, cholesterolu); změny tělesné hmotnosti | | Hyponatremie; hypomagnezémie (viz bod 4.4); hypokalcémie ¹ ; hypokalémie |
| 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; 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 (transaminázy, γ -GT) | Zvýšený bilirubin | | Hepatocelulární poškození; ikterus; jaterní selhání |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Vyrážka / exantém / erupce; pruritus | Kopřivka; angioedém | | Stevens-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom; erythema multiforme; fotosenzitivita; |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------|
| | | | | | subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4) | Artralgie; myalgie | | Svalové křeče v důsledku poruch elektrolytů |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | | Intersticiální nefritida (s možností progresse 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 | | |

¹ Hypokalcémie v souvislosti s hypomagnezémií

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 blokádu 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 je stejný při perorálním i intravenózním podání přípravku.

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 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 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 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 20 mg. Maximálních sérových koncentrací kolem 1–1,5 $\mu\text{g/ml}$ je dosaženo průměrně za 2–2,5 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 %. Současný příjem potravy neovlivňuje AUC, maximální sérovou koncentraci, a tedy ani biologickou dostupnost. Současný 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.

Eliminace

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. 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.

Charakteristiky u pacientů/zvláštních skupin jedinců

Porucha funkce ledvin a porucha funkce jater

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.

Ačkoli se hodnota poločasu u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B podle Childa) zvyšuje na 3 až 6 h a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 3 až 5, maximální sérové koncentrace se zvyšují jen mírně o faktor 1,3 ve srovnání se zdravými jedinci.

Starší osoby

Mírné zvýšení AUC a C_{max} u starších dobrovolníků oproti mladším rovněž není klinicky relevantní.

Další zvláštní populace

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 6x 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, 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 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.

Reprodukční studie na zvířatech poukázaly na lehkou fetotoxicitu u dávek nad 5 mg/kg.

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

Krosповidon (typ A, typ B)

Uhličitan sodný

Sorbitol (E420)

Kalcium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa

Povidon (K25)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

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 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 a 140 enterosolventních tablet.

HDPE nádobka s vysoušecím prostředkem silikagelem v šroubovém 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(A)

09/422/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11.7.2007

Datum posledního prodloužení registrace: 14.10.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2020