

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nolpaza 40 mg
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 40 mg pantoprazolu (vo forme seskvihydrátu sodnej soli pantoprazolu).

Pomocná látka so známym účinkom:

- sorbitol: 36 mg/tableta

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta.

Svetlo hnedastožltá oválna mierne bikonvexná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

- refluxná ezofagitída.

Dospelí

- eradikácia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinácii s vhodnou antibiotickou liečbou u pacientov s vredmi vyvolanými *H. pylori*;
- žalúdočný a dvanástnikový vred;
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické hypersekrečné stavy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Refluxná ezofagitída

Jedna tableta Nolpazy 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety Nolpazy 40 mg denne), najmä ak pacient nereagoval na inú liečbu. Zvyčajne je na vyliečenie refluxnej ezofagitídy postačujúca liečba trvajúca štyri týždne. Ak to nie je dostačujúce, vyliečenie sa zvyčajne dosiahne do ďalších štyroch týždňov.

Dospelí

Eradikácia *H. pylori* v kombinácii s dvomi vhodnými antibiotikami

U pacientov so žalúdočnými alebo dvanástnikovými vredmi a pozitívnym nálezom *H. pylori* sa môže eradikácia mikroorganizmov dosiahnuť za pomoci kombinovanej liečby. Treba brať do úvahy oficiálne miestne pokyny (napr. národné odporúčania) týkajúce sa bakteriálnej rezistencie a vhodnosti

použitia a preskripcie antibakteriálnych látok. V závislosti od rezistencie sa na eradikáciu *H. pylori* odporúčajú nasledovné kombinácie:

- a) 1 tableta Nolpazy 40 mg 2-krát denne
+ 1 000 mg amoxicilínu 2-krát denne
+ 500 mg klaritromycínu 2-krát denne
- b) 1 tableta Nolpazy 40 mg 2-krát denne
+ 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu) 2-krát denne
+ 250 – 500 mg klaritromycínu 2-krát denne
- c) 1 tableta Nolpazy 40 mg 2-krát denne
+ 1 000 mg amoxicilínu 2-krát denne
+ 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu) 2-krát denne

Pri kombinovanej liečbe na eradikáciu infekcie *H. pylori* sa má druhá tableta Nolpazy 40 mg užiť 1 hodinu pred večerným jedlom. Kombinovaná liečba trvá vo všeobecnosti 7 dní a môže sa predĺžiť o ďalších 7 dní na celkové trvanie liečby do dvoch týždňov. Ak je pre zabezpečenie zahojenia vredov indikovaná ďalšia liečba pantoprazolom, je potrebné zvážiť odporúčania dávkovania pri dvanástnikových a žalúdočných vredoch.

Ak kombinovaná terapia nie je možná, napr. ak je vyšetrenie na *H. pylori* u pacienta negatívne, odporúča sa nasledovné dávkovanie Nolpazy v monoterapii:

Liečba žalúdočného vredu

Jedna tableta Nolpazy 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety Nolpazy 40 mg denne), najmä ak pacient nereagoval na inú liečbu. Zvyčajne je na vyliečenie žalúdočného vredu postačujúca liečba trvajúca 4 týždne. Ak to nie je dostačujúce, vyliečenie sa zvyčajne dosiahne za ďalšie 4 týždne.

Liečba dvanástnikového vredu

Jedna tableta Nolpazy 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety Nolpazy 40 mg denne), najmä ak pacient nereagoval na inú liečbu. Dvanástnikový vred sa spravidla vylieči do 2 týždňov. Ak nie je 2-týždňová liečba dostačujúca, vyliečenie sa takmer vo všetkých prípadoch dosiahne do ďalších 2 týždňov.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické hypersekrečné stavy

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických hypersekrečných stavov je úvodná dávka 80 mg pantoprazolu denne (2 tablety Nolpazy 40 mg). Dávka sa potom môže podľa potreby zvyšovať alebo znižovať, na základe výsledkov stanovenia sekrécie žalúdočnej kyseliny. Pri dávkach vyšších ako 80 mg denne sa má dávka rozdeliť a užívať 2-krát denne. Dočasné zvýšenie dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, nemá však trvať dlhšie ako je potrebné na adekvátnu úpravu sekrécie žalúdočnej kyseliny.

Trvanie liečby pri Zollingerovom-Ellisonovom syndróme a iných patologických hypersekrečných stavoch nie je limitované a má sa upraviť podľa klinických potrieb.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U starších osôb nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene denná dávka pantoprazolu nemá prekročiť 20 mg (jedna tableta 20 mg pantoprazolu). Nolpaza 40 mg sa nesmie použiť v kombinovanej liečbe na eradikáciu *H. pylori* u pacientov so stredne závažnou až závažnou pečeneovou dysfunkciou, pretože

v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti Nolpazy 40 mg v kombinovanej liečbe u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná. Nolpaza 40 mg sa nesmie použiť v kombinovanej liečbe na eradikáciu *H. pylori* u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti Nolpazy 40 mg v kombinovanej liečbe u týchto pacientov.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 12 rokov

Z dôvodu obmedzených údajov o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine sa Nolpaza 40 mg neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov.

Spôsob podávania

Tablety sa nemajú hrýzť ani drviť, majú sa prehltnúť celé a zapíť vodou 1 hodinu pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly, sorbitol 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 pravidelne počas liečby pantoprazolom kontrolovať pečeňové enzýmy, najmä pri dlhodobom užívaní. Pri zvýšení hladín pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Kombinovaná liečba

Pri kombinovanej liečbe treba venovať pozornosť aj súhrnom charakteristických vlastností všetkých zodpovedajúcich liekov.

Žalúdočná malignita

Symptomatická odpoveď organizmu na pantoprazol môže maskovať príznaky žalúdočnej malignity a môže oddialiť stanovenie diagnózy. V prípade výskytu akéhokoľvek varovného príznaku (napr. významný neúmyselný pokles telesnej hmotnosti, opakujúce sa vracanie, dysfágia, hemateméza, anémia alebo meléna) a podozrenia na žalúdočné vredy alebo ich diagnostiky, je potrebné vylúčiť malignitu. Ak príznaky pretrvávajú aj napriek adekvátnej liečbe, je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteáz

Neodporúča sa súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia je závislá od kyslého pH v žalúdku, ako je atazanavir, kvôli ich výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

Vplyv na absorpciu vitamínu B₁₂

U pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom a inými patologickými hypersekrečnými stavmi, ktoré si vyžadujú dlhodobú liečbu, môže pantoprazol z dôvodu hypo- alebo achlorhydrie, rovnako ako iné lieky blokujúce aciditu, znižovať absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamínu). Toto treba vziať do úvahy u pacientov so zníženými telesnými zásobami, alebo rizikovými faktormi pre zníženú absorpciu vitamínu B₁₂ počas dlhobodej liečby alebo ak sa objavia príslušné klinické symptómy.

Dlhodobá liečba

Pacienti majú byť pri dlhobodej liečbe pod pravidelným dohľadom, najmä ak trvanie liečby prekračuje 1 rok.

Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami

Liečba Nolpazou môže viesť k miernemu nárastu rizika gastrointestinálnych infekcií, spôsobených baktériami ako je *Salmonella* a *Campylobacter* a *C. difficile*.

Hypomagnezémia

U pacientov, u ktorých liečba inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, trvala najmenej tri mesiace a vo väčšine prípadov 1 rok, bola zriedkavo hlásená závažná hypomagnezémia. Môžu byť prítomné závažné prejavy hypomagnezémie ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a komorová arytmia, ich nástup môže byť ale 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.

Pacientom, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagnezému (napr. diuretikami), majú zdravotnícki 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. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítormi protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Nolpazou 40 mg sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítormi protónovej pumpy.

Nolpaza 40 mg obsahuje sorbitol a sodík

Tento liek obsahuje 36 mg sorbitolu v jednej tablete.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s farmakokinetikou absorpcie závislej na pH

Z dôvodu výraznej a dlhotrvajúcej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť absorpciu liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitým určujúcim faktorom biologickej

dostupnosti po perorálnom podaní, napr. niektorých azolových antimykotík, ako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol alebo iných liečiv ako je erlotinib.

Inhibitory HIV proteáz

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia závisí od kyslého pH v žalúdku, 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 prekročiť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Môže byť potrebná 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 u pacientov súbežne užívajúcich PPI s warfarínom alebo fenprokumónom boli hlásené zvýšené hodnoty INR a protrombínového času. Zvýšená hodnota INR a protrombínového času môže viesť k zvýšenému krvácaniu, 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.

Ďalšie interakčné štúdie

Pantoprazol sa rozsiahle metabolizuje v pečeni pomocou enzymatického systému cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia systémom CYP2C19, inou metabolickou cestou je oxidácia systémom CYP3A4.

V interakčných štúdiách s liečivami tiež metabolizovanými týmito cestami, ako je karbamazepín, diazepam, glíbenklamid, nifedipín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol, sa však nezistili žiadne klinicky významné interakcie.

Interakcie pantoprazolu s inými liekmi alebo zložkami liekov, ktoré sa metabolizujú rovnakými systémami enzýmov nie je možné vylúčiť.

Výsledky mnohých interakčných štúdií dokazujú, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus liečiv metabolizovaných systémom CYP1A2 (ako je kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako je piroxikam, diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako je metoprolol), CYP2E1 (ako je etanol) ani neinterferuje s p-glykoproteínom, ktorý je spojený s absorpciou digoxínu.

Taktiež sa nezistili interakcie pri súbežnom používaní antacid.

Vykonali sa tiež interakčné štúdie pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Žiadne klinicky významné interakcie sa nezistili.

Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19

Inhibitory CYP2C19, ako je fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. U pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť zväžené zníženie dávky.

Induktory enzýmov CYP2C19 a CYP3A4, ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu znižovať plazmatické koncentrácie inhibítorov protónovej pumpy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom týchto enzýmových systémov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Priemerné množstvo údajov od gravidných žien (medzi 300 – 1 000 výsledkov od tehotných žien) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo fetu/novorodeneckú toxicitu pantoprazolu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Nolpazy 40 mg v tehotenstve.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského mlieka, ale jeho vylučovanie do materského mlieka 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 je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby týmto liekom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázal žiadny dôkaz o zhoršenej 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).

V takomto prípade pacient nesmie viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Dá sa predpokladať, že nežiaduce účinky sa vyskytnú približne u 5 % pacientov.

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce účinky hlásené pri pantoprazole, usporiadané podľa tohto hodnotenia frekvencie výskytu:

- 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Na všetky nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh nie je možné aplikovať frekvenciu výskytu nežiaducich účinkov, preto sú uvedené pod frekvenciou „neznáme“.

V každej skupine frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky pantoprazolu v klinických štúdiách a po uvedení na trh

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Orgán. systémy					
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita (vrátane anafylaktických		

			reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémie a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy, cholesterol), zmeny telesnej hmotnosti		hyponatrémia, hypomagnezémia (pozri časť 4.4), hypokalcémia ¹ , hypokalémia ¹
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresia (a všetky jej zhoršenia)	dezorientácia (a všetky jej zhoršenia)	halucinácie, zmätenosť (najmä u predisponovaných pacientov, ako aj zhoršenie pre-existujúcich príznakov)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závrat	poruchy chuti		parestézia
Poruchy oka			poruchy videnia/zahmlené videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	glandulárne polypy fundu (benígne)	hnačka, nevoľnosť/vracanie, abdominálna distenzia a nadúvanie, zápcha, sucho v ústach, bolesti brucha a diskomfort			mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, γ -GT)	zvýšenie hladiny bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie, žltáčka, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/exantém/erupcie, svrbenie	žihľavka, angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm, multiformný erytém, fotosenzitivita, subakútne kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomenina bedrového kĺbu, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	artralgia, myalgia		svalové kŕče ²
Poruchy obličiek a močovej sústavy					tubulointersticiálna nefritída (TIN)

					(s možnosťou progresie do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		slabosť, únava a malátnosť	zvýšená telesná teplota, periférny edém		

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

² svalové kŕče v dôsledku porúch 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

Príznaky predávkovania u ľudí nie sú známe.

Systémová expozícia dávkam až do 240 mg aplikovaným i.v. dlhšie ako 2 minúty bola dobre tolerovaná.

Liečba

Pretože sa pantoprazol vo veľkom rozsahu viaže na bielkoviny, nedá sa ľahko dialyzovať.

V prípadoch predávkovania s klinickými prejavmi otravy sa okrem symptomatickej a podpornej liečby neodporúčajú žiadne špecifické postupy liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory protónovej pumpy; ATC kód: A02BC02

Mechanizmus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, ktorý špecifickou blokádou protónových púmp parietálnych buniek inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku.

Pantoprazol sa konvertuje na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H⁺, K⁺-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 príznaky vymiznú do 2 týždňov. Tak ako po aplikácii iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H₂ 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

Pantoprazol zvyšuje hladiny gastrínu pri hladovaní. Pri krátkodobom používaní zvyčajne neprekračuje normálny horný limit. Počas dlhodobej liečby sa vo väčšine prípadov hladiny gastrínu zdvojnásobia. K nadmernému zvýšeniu však dochádza len v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho sa v ojedinelých prípadoch pri dlhodobej liečbe pozoruje mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Podľa doposiaľ

uskutočnených štúdií bola v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3) zistená tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo žalúdočných karcinoidov, ktorá však nebola pozorovaná u človeka.

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

Na základe výsledkov štúdií na zvieratách nemožno s určitosťou úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom prekračujúcej obdobie 1 roku na endokrinné parametre štítnej žľazy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pantoprazol sa rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne dokonca aj po jednorazovej dávke 40 mg. V priemere sú maximálne sérové koncentrácie 2 – 3 µg/ml dosiahnuté približne za 2,5 hodiny po užití a tieto hladiny zostávajú konštantné i po viacnásobnom podaní. Farmakokinetika sa po jednorazovom alebo opakovanom podaní nemení. Plazmatická kinetika pantoprazolu je v rozsahu podaných dávok 10 – 80 mg lineárna po perorálnom ako aj po intravenóznom podaní.

Zistilo sa, že absolútna biologická dostupnosť z tablety je približne 77 %. Súbežný príjem potravy nemá vplyv na AUC, maximálnu sérovú koncentráciu a tým na biologickú dostupnosť. Súbežný príjem potravy len zvyšuje variabilitu času vstrebávania.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Liečivo sa takmer výlučne metabolizuje v pečeni. Hlavnou cestou metabolizácie je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 s následnou konjugáciou so sulfátom, medzi ďalšie metabolické cesty patrí oxidácia prostredníctvom CYP3A4.

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens sa pohybuje okolo 0,1 l/hod/kg. Vyskytlo sa niekoľko prípadov s oneskorenou elimináciou. Z dôvodu špecifickej väzby pantoprazolu na protónovú pumpu parietálnych buniek nekoreluje eliminačný polčas s omnoho dlhším pretrvávaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Hlavnú cestu exkrécie (asi 80 %) metabolitov pantoprazolu predstavuje renálna eliminácia, zvyšok sa vylučuje stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol, ktorý sa konjuguje so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (asi 1,5 hod.) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Keď sa pantoprazol podáva pacientom s obmedzenou funkciou obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov), nie je potrebné znižovať dávku. Polčas 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 až 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 ľudia

Taktiež nebolo klinicky relevantné mierne zvýšenie AUC a C_{max} u starších ľudí v porovnaní s mladšími.

Slabí metabolizéri

Približne 3 % európskej populácie nemá 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 jednorazovej dávky 20 mg alebo 40 mg pantoprazolu deťom vo veku 5 – 16 rokov boli AUC a C_{max} v rozmedzí korešpondujúcom hodnotám u dospelých.

Po podaní jednorazových i.v. dávok 0,8 mg/kg alebo 1,6 mg/kg pantoprazolu deťom vo veku 2 – 16 rokov neboli výrazné súvislosti medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo hmotnosťou. AUC a distribučný objem boli porovnateľné s údajmi u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V 2-ročných štúdiách karcinogenity na potkanoch bol pozorovaný výskyt neuroendokrinných nádorov. Okrem toho boli v jednej štúdií u potkanov zaznamenané skvamózne bunkové papilómy v oblasti ústia pažeráka. Po dôkladnom preskúmaní mechanizmu vedúceho k tvorbe gastrických karcinoidov pri substitúcii benzimidazolmi sa prišlo k záveru, že ide o sekundárnu reakciu na nadmerné zvýšenie sérových hladín gastrínu, ktoré sa vyskytovali u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami pantoprazolu.

V 2-ročných štúdiách na hlodavcoch bol pozorovaný nárast počtu nádorov pečene u potkanov a u samíc myší, čo bolo interpretované ako dôsledok vysokej rýchlosti metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Zistilo sa nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy v skupine potkanov, ktoré dostávali najvyššie dávky (200 mg/kg). Výskyt týchto nádorov je spojený so zmenami pri odbúravaní tyroxínu v pečeni potkanov indukovanými pantoprazolom. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne vedľajšie účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdií na potkanoch navrhutej na vyhodnotenie vývoja kostí sa prejavy toxicity mláďat (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, znížený 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 štúdií na potkanoch s mierne nižšími dávkami sa pri dávke 3 mg/kg nezistili žiadne nežiaduce účinky v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdií.

Štúdie nepreukázali vplyv na zhoršenie plodnosti alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov, pričom sa zistilo, 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

Jadro tablety:

manitol
krospovidón (typ A, typ B)
uhličitan sodný
sorbitol (E420)
stearát vápenatý

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
povidón (K25)
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý žltý (E172)
propylénglykol
kopolymér MA/EA
laurylsíran sodný
polysorbát 80
makrogol 6000
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

HDPE obal:

Po prvom otvorení obalu sa má liek spotrebovať do 3 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Blistrové balenie: Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

HDPE obal: Uchovávať v dôkladne uzatvorenom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Alu/PVC film a Alu fólia) v papierovej škatuľke.

Veľkosti balenia: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 a 140 gastrorezistentných tabliet.

HDPE obal so silikagélovým vysúšadlom v poistnom PP skrutkovacom vrchnáku.

Veľkosť balenia: 100 a 250 gastrorezistentných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0237/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júna 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. augusta 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024

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