SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nolpaza 20 mg
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 20 mg pantoprazolu (vo forme seskvihydrátu sodnej soli pantoprazolu).

Pomocná látka so známym účinkom:
- sorbitol: 18 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
Symptomatická gastroezofágová refluxová choroba.

Dlhodobá liečba a prevencia relapsu refluxovej ezofagitídy.

Dospelí
Prevencia gastroduodenálnych vredov vyvolaných neselektívnymi nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAID) u pacientov, ktorí potrebujú nepretržitú liečbu NSAID (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší
Symptomatická gastroezofágová refluxová choroba
Odporúčaná denná dávka je jedna gastrorezistentná tableta Nolpazy 20 mg. Zmiernenie príznakov sa zvyčajne dosiahne do 2 – 4 týždňov. Ak toto obdobie nie je dostačujúce, zmiernenie príznakov sa vo väčšine prípadov dosiahne v priebehu ďalších 4 týždňov liečby. Ak už príznaky ustúpili, prípadné znovuobjavenie príznakov sa môže regulovať režimom 20 mg pantoprazolu raz denne podľa potreby. Zmena na nepretržitú liečbu sa môže zvážiť, ak sa kontrola príznakov nedá dosiahnuť režimom „podľa potreby.

Dlhodobá liečba a prevencia relapsu refluxovej ezofagitídy
Pri dlhodobej liečbe sa odporúča udržiavacia dávka jedna gastrorezistentná tableta Nolpazy 20 mg denne, ktorá sa pri relapse príznakov zvýši na 40 mg pantoprazolu denne. Pre tieto prípady je k dispozícii Nolpaza 40 mg. Po vyliečení relapsu sa môže dávka znovu znížiť na 20 mg pantoprazolu.

Dospelí
Prevencia gastroduodenálnych vredov vyvolaných neselektívnymi nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAID) u pacientov, ktorí potrebujú pravidelnú liečbu NSAID
Odporúčaná dávka je jedna gastrorezistentná tableta Nolpazy 20 mg denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
U starších osôb nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene
U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nemá denná dávka prekročiť 20 mg pantoprazolu (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia
Deti mladšie ako 12 rokov
Z dôvodu obmedzených údajov o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu sa Nolpaza neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov.

Spôsob podávania
Tablety sa nemajú hrýzť ani drviť, majú sa prehltnúť celé a zapiť 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 počas liečby pantoprazolom pravidelne kontrolovať pečeňové enzýmy, najmä pri dlhodobom užívaní. Pri zvýšení hladín pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie NSAID
Užívanie Nolpazy 20 mg ako prevencie gastroduodenálnych vredov zapríčinených NSAID, sa má obmedziť na pacientov, ktorí vyžadujú nepretržitú liečbu NSAID a majú zvýšené riziko vzniku gastrointestinálnych komplikácií. Zvýšené riziko sa má vyhodnotiť podľa individuálnych rizikových faktorov, napr. vysoký vek (> 65 rokov), gastrický alebo duodenálny vred, alebo krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu v anamnéze.

Žalúdočná malignita
Symptomatická odpoveď organizmu na pantoprazol môže maskovať príznaky žalúdočnej malignity a môže oddialiť stanovenie diagnózy. Ak sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. výrazný neúmyselný pokles telesnej hmotnosti, opakujúce sa vracanie, dysfágia, hemateméza, anémia alebo meléna) a v prípade podozrenia alebo potvrdenia prítomnosti žalúdočného vredu, 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 výraznému zníženiu ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

Vplyv na absorpciu vitamínu B_{12}
Pantoprazol, rovnako ako všetky lieky blokujúce žalúdočnú kyselinu, môže znížiť absorpciu vitamínu B_{12} (kyanokobalamínu) kvôli hypo- alebo achlórhydrii. To je potrebné vziať do úvahy pri dlhodobej liečbe u pacientov so zníženou zásobou vitamínu B_{12} v tele alebo u pacientov s rizikovými faktormi, ktoré znižujú absorpciu vitamínu B_{12}, alebo pri spozorovaní súvisiacich klinických príznakov.

Dlhodobá liečba
Pri dlhodobej liečbe, najmä ak jej trvanie prekračuje 1 rok, je potrebné pacientov pravidelne kontrolovať.

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

Hypomagneziémia
U pacientov, ktorých liečba inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, trvala najmenej tri mesiace a vo väčšine prípadov 1 rok, bola zriedkavo hlásená závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, avšak môžu začínať nenápadne a zostať nepovšimnuté. Hypomagneziémia môže viesť k hypokalciémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov sa hypomagneziémia (a hypomagneziémia spojená s hypokalciémiou a/alebo hypokaliémiou) upravila po doplnení horčíka a prerušení liečby PPI.
Zdravotnícki pracovníci majú zvážiť meranie hladín horčíka pred začiatkom a pravidelne počas liečby PPI pacientom, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo liečivami, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká).

Zlomeniny kostí
Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomenín bedrovej kosti, zápästia a chrbtice, a to hlavne u starších pacientov alebo ak sú prítomné iné známe rizikové faktory. Pozorovacie štúdie naznačujú, že PPI môžu zvýšiť celkové riziko fraktúry o 10 – 40 %. Toto zvýšenie môže byť čiastočne spôsobené inými rizikovými faktormi. Pacientom s rizikom vzniku osteoporózy má byť poskytnutá starostlivosť v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami a majú mať dostatočný príjem vitamínu D a kalcia.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)
V súvislosti s používaním pantoprazolu boli s neznámou frekvenciou výskytu hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).
Pacientov treba poučiť o týchto prejavoch a príznakoch a dôkladne sledovať výskyt kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce takéto reakcie, je potrebné podávanie pantoprazolu okamžite ukončiť a zvážiť alternatívnu liečbu.

Subakútny kožný lupus erythematosus (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)
Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä na miestach vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť ukončenie liečby Nolpazou. Ak sa pri predchádzajúcej PPI liečbe vyskytol SCLE, riziko vzniku SCLE môže byť vyššie aj pri použití iných PPI.

Interferencia s laboratórnymi testami
Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Nolpazou 20 mg sa má prerušiť 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 po 14 dňoch od ukončenia liečby PPI.

Nolpaza 20 mg obsahuje sorbitol a sodík
Tento liek obsahuje 18 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 od pH
Z dôvodu výraznej a dlhotrvajúcej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť absorpciu liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitým faktorom biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, napr. niektorých azolových antimykotík, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol alebo iných liečiv ako je erlotinib.

Inhibítory 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 PPI 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.

Antikoagulanciá 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 PPI 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 prerušenie užívania pantoprazolu.

Ďalšie interakčné štúdie
Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzymatického systému cytochrómu P450. Hlavná metabolická dráha je demetylácia prostredníctvom CYP2C19, a ďalšou metabolickou dráhou je oxidácia prostredníctvom CYP3A4.

Interakčné štúdie s liečivami tiež metabolizovanými týmito dráhami, ako sú karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie.

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

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

Nepozorovali sa interakcie pri súbežnom podávaní antacíd.

Uskutočnili 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
Inhibítory CYP2C19, ako je fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. Má sa zvážiť zníženie dávky u pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene.

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

Interakcie pri laboratórnych testoch na drogy
U pacientov liečených pantoprazolom sa vyskytli hlásenia falošne pozitívnych výsledkov pri niektorých skríningových testoch moču na tetrahydrokanabinol (THC). Na overenie pozitívnych výsledkov sa má zvážiť použitie alternatívnej potvrdzovacej metódy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Priemerné množstvo údajov od gravidných žien (medzi 300 – 1 000 výsledkov) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo feto/novorodeneckú toxicitu pantoprazolu.
Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).
Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Nolpazy 20 mg v tehotenstve.

Dojčenie
V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka Vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka u žien bolo zaznamenané, avšak informácie o jeho vylučovaní do ľudského mlieka nie sú dostatočné. Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť.
Z uvedených dôvodov pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/zdržaní sa liečby Nolpazou 20 mg je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Nolpazou 20 mg pre ženu.

Fertilita
V štúdiách na zvieratách sa nepreukázali žiadne poruchy fertility 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 takýchto prípadoch pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

V nasledujúcej tabuľke sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klasifikácie frekvencie výskytu:
- veľmi časté (≥ 1/10)
- časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- menej časté (≥ 1/1 000 až ≤ 1/100)
- zriedkavé (≥ 1/10 000 až ≤ 1/1 000)
- veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- neznáme (nedá sa 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 / Orgán. systémy	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopénia; leukopénia; pancytopénia	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémie a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy, cholesterol); zmeny telesnej hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalciémia[1]; hypokaliémia[1]
Psychiatrické poruchy		poruchy spánku	depresia (a zhoršenie jej príznakov)	dezorientácia (zhoršenie jej príznakov)	halucinácie, zmätenosť (najmä u predisponovaných pacientov; tiež zhoršenie už existujúcich príznakov)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy; závrat	poruchy chuti		parestézia
Poruchy oka			poruchy videnia/rozmazané videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	glandulárne polypy fundu (benígne)	hnačka, nevoľnosť/vracanie; abdominálna distenzia a nadúvanie; zápcha; sucho v ústach; abdominálna			mikroskopická kolitída

		bolesť a diskomfort			
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, γ-GT)	zvýšenie hladiny bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltačka; zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/ exantém/ erupcie; pruritus	žihľavka; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Lyellov syndróm (TEN); lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS); multiformný erytém; fotosenzitivita; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomenina bedrovej kosti, 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] hypokalciémia a/alebo hypokaliémia môžu súvisieť s hypomagneziémiou (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
Nie sú známe príznaky predávkovania u ľudí.

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

Liečba
Pantoprazol sa extenzívne viaže na bielkoviny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.
Pri predávkovaní s klinickými prejavmi intoxikácie, nie sú popri symptomatickej a podpornej liečbe potrebné žiadne špecifické terapeutické postupy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory protónovej pumpy; ATC kód: A02BC02

Mechanizmus účinku
Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, ktorý inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku špecifickým blokovaním protónových púmp parietálnych buniek.

Pantoprazol sa konvertuje na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H+/K+-ATPázu, t. j. posledný stupeň v produkcii kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a ovplyvňuje bazálnu aj stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov príznaky vymiznú do 2 týždňov. Rovnako ako po aplikácii iných PPI a inhibítorov H_2 receptorov liečba pantoprazolom znižuje kyslosť v žalúdku a úmerne k zníženiu kyslosti sa zvyšuje hladina gastrínu. Zvýšenie gastrínu je reverzibilné. Pretože sa pantoprazol viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže inhibovať sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Bez ohľadu na to, či je podanie liečiva perorálne alebo intravenózne, účinok je rovnaký.

Farmakodynamické účinky
Hladina gastrínu nalačno sa po aplikácii pantoprazolu zvyšuje. Pri krátkodobom používaní zvyčajne neprekračuje horný limit referenčného intervalu. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu vo väčšine prípadov zdvojnásobí. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje len v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho, v malom počte prípadov počas dlhodobej liečby, je pozorované mierne až stredne veľké zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Podľa doteraz uskutočnených štúdií sa u ľudí nezistila tvorba karcinoidných prekurzorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sú popísané v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa hladina gastrínu v sére zvyšuje ako odpoveď na zníženú sekréciu kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.
Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že liečba inhibítormi protónovej pumpy sa má prerušiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI falošne zvýšené, vrátili do referenčného intervalu.

Podľa výsledkov štúdií na zvieratách nemožno úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom, trvajúcej dlhšie ako 1 rok, na endokrinné parametre štítnej žľazy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Pantoprazol sa rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne dokonca už po jednorazovej perorálnej dávke 20 mg. V priemere sú maximálne koncentrácie 1 – 1,5 µg/ml v sére dosiahnuté približne za 2,0 – 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 %. Príjem potravy nemá vplyv na AUC, maximálnu koncentráciu v sére ani na biologickú dostupnosť. Súbežný príjem potravy však zvyšuje variabilitu času vstrebávania (lag-time).

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

Biotransformácia
Liečivo sa takmer výlučne metabolizuje v pečeni. Hlavnou metabolickou dráhou je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 s následnou konjugáciou so sulfátom, medzi ďalšie metabolické dráhy patrí oxidácia prostredníctvom CYP3A4.

Eliminácia
Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens je približne 0,1 l/h/kg. Vyskytlo sa niekoľko prípadov osôb s oneskorenou elimináciou. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónovú pumpu parietálnych buniek polčas eliminácie nekoreluje s dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).
Renálna eliminácia predstavuje hlavnú cestu exkrécie (asi 80 %) metabolitov pantoprazolu; zvyšok sa vylučuje stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol, konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 h) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Pri podávaní pantoprazolu pacientom s poruchou funkcie obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov), nie je potrebné znižovať dávku. Polčas pantoprazolu je krátky, tak ako aj u zdravých osôb. Iba veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci hlavný metabolit má mierne oneskorený polčas (2 – 3 h), 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) sa polčas zvyšuje na 3 h a 6 h a hodnoty AUC sa 3 – 5-násobne zvyšujú, maximálna koncentrácia v sére sa v porovnaní so zdravými jedincami len mierne zvyšuje, 1,3-násobne.

Starší ľudia
Mierne zvýšenie AUC a C_{max} u starších ľudí v porovnaní s mladšími nie je klinicky významné.

Slabí metabolizéri
Približne 3 % európskej populácie chýba funkčný enzým CYP2C19 a títo ľudia sa označujú ako slabí metabolizéri. U týchto osôb je metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzovaný predovšetkým CYP3A4. Po podaní jednorazovej dávky 40 mg pantoprazolu bola priemerná plocha pod krivkou plazmatických koncentrácii v čase (AUC) približne 6x vyššia u slabých metabolizérov ako u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19 (extenzívni 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 intervale 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 v súlade s údajmi u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V 2-ročných štúdiách karcinogenity na potkanoch bol pozorovaný výskyt neuroendokrinných nádorov. Okrem toho boli zaznamenané skvamózne bunkové papilómy v predžalúdku potkanov. Po dôkladnom preskúmaní mechanizmu vedúceho k tvorbe gastrických karcinoidov pri substitúcii benzimidazolmi sa prišlo k záveru, že ide o sekundárnu reakciu na nadmerné zvýšenie hladiny gastrínu v sére, ktoré sa vyskytovalo 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 rýchleho metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Bolo zistené 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 štúdii na potkanoch navrhnutej na vyhodnotenie vývoja kostí sa prejavy toxicity mláďat (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný prírastok telesnej hmotnosti a znížený rast kostí) pozorovali pri expozíciách (C_{max}) približne 2-krát vyšších ako sú klinické expozície u ľudí. Na konci fázy zotavenia, bez užívania lieku, boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a tiež telesné hmotnosti mali reverzibilný trend. Zvýšená mortalita bola hlásená len u mláďat potkanov pred odstavením (do veku 21 dní), čo sa odhaduje na vek detí do 2 rokov. Význam týchto nálezov pre pediatrickú populáciu je nejasný. Pri predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdii 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 štúdii.

Štúdie nepreukázali vplyv na poruchy fertility ani 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: Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
HDPE obal: Uchovávajte v dôkladne uzatvorenom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Al/PVC/ Al) v papierovej škatuľke.
Veľkosti balenia: 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

09/0236/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026

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