

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nolpaza 20 mg
enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 20 mg pantoprazolum ve formě pantoprazolum natrium sesquihydricum.

Pomocná látka:

Jedna enterosolventní tableta přípravku Nolpaza 20 mg obsahuje 18 mg sorbitolu.

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

Léčba gastroesofageálního refluxu a souvisejících obtíží (např. pálení žáhy, kyselá regurgitace, bolest při polykání).

Dlouhodobá léčba a profylaxe recidiv refluxní ezofagitidy.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podávání

Tablety přípravku Nolpaza 20 mg by se neměly žvýkat nebo drtit a měly by se spolknout celé s vodou, během snídane nebo před snídaní.

Léčba lehkých forem refluxní ezofagitidy a souvisejících obtíží (např. pálení žáhy, kyselá regurgitace, bolest při polykání)

Doporučené dávkování je 20 mg pantoprazolu denně (1 enterosolventní tableta Nolpaza 20 mg).

U většiny pacientů dochází k rychlému ústupu potíží během 2-4 týdnů. K vyléčení mírné refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení ve většině případů dosaženo během dalších 4 týdnů. Jestliže již bylo úspěšně dosaženo úlevy, případné potíže, které se znovu objeví, mohou být zvládnuty dávkou 20 mg denně v režimu podle potřeby. V případě, že nelze touto léčbou podle potřeby dosáhnout uspokojivého potlačení příznaků, lze zvažovat přechod na kontinuální léčbu.

Dlouhodobá léčba a profylaxe recidiv refluxní ezofagitidy

Při dlouhodobé léčbě se doporučuje udržovací dávka 20 mg pantoprazolu denně (1 enterosolventní tableta Nolpaza 20 mg). Pokud by došlo v průběhu léčby k relapsu, je možné zvýšit dávkování na 40

mg pantoprazolu denně. Pro tento případ jsou k dispozici enterosolventní tablety Nolpaza 40 mg. Po vyléčení relapsu lze dávku opět snížit na 20 mg pantoprazolu.

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

Doporučená dávka je 20 mg pantoprazolu denně (1 enterosolventní tableta Nolpaza 20 mg).

Starší osoby a pacienti s poškozením ledvin

V těchto skupinách pacientů by se neměla překračovat denní dávka 40 mg pantoprazolu.

Pacienti s poškozením jater:

U pacientů se závažným poškozením jater by se neměla překračovat denní dávka 20 mg pantoprazolu (viz bod 4.4). U těchto pacientů je třeba během léčby sledovat hladiny jaterních enzymů. Pokud se hladiny jaterních enzymů zvýší, je třeba léčbu pantoprazolem přerušit.

Děti

O použití pantoprazolu u dětí nejsou žádné informace. Proto se pantoprazol u dětí nesmí používat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na pantoprazol nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

Pantoprazol, stejně jako jiné inhibitory protonové pumpy, by se neměl používat s atazanavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů se závažným poškozením jater by se v průběhu léčby pantoprazolem měly pravidelně kontrolovat jaterní enzymy, zejména při dlouhodobém užívání. V případě vzestupu jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Užívání enterosolventních tablet Nolpaza 20 mg k profylaxi gastroduodenálních vředů vyvolaných neselektivními nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) by se mělo omezovat na pacienty, u kterých je nutná kontinuální léčba NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních komplikací. Toto zvýšené riziko je třeba vyhodnotit podle jednotlivých rizikových faktorů, například věk (> 65 let), anamnéza žaludečních nebo duodenálních vředů nebo krvácení v horní části gastrointestinálního traktu.

Snížení kyselosti žaludečního obsahu jakýmkoliv přípravky – včetně inhibitorů protonové pumpy – zvyšuje počet bakterií běžně přítomných v horním gastrointestinálním traktu. Léčba přípravky snižujícími kyselost může mírně zvýšit riziko gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi rodu *Salmonella* a *Campylobacter*.

Pantoprazol, stejně jako všechny léčivé přípravky blokující sekreci žaludeční kyseliny, může snižovat absorpci vitamínu B12 (kyanokobalamin) následkem hypo- nebo achlorhydrie. Toto je třeba zvážit u pacientů se sníženou zásobou vitamínu B12 nebo s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12 při dlouhodobé léčbě nebo v případě zjištění odpovídajících klinických příznaků.

Nedoporučuje se současné užívání inhibitorů protonové pumpy s atazanavirem (viz bod 4.5).

Pokud je kombinace atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považována za nezbytnou, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. virová zátěž) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg s ritonavirem 100 mg. Denní dávka 20 mg pantoprazolu by neměla být překročena.

Při dlouhodobé léčbě, zejména při délce léčby více než jeden rok, by pacient měl být pod pravidelným lékařským dohledem.

Před léčbou by se mělo vyloučit maligní onemocnění jícnu nebo žaludku, protože léčba pantoprazolem může příznaky maligního onemocnění zmírnit a tím zpříčinit zpoždění stanovení diagnózy.

Pokud se vyskytne jakýkoliv varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek na váze, opakující se zvracení, porucha polykání, zvracení krve, anémie nebo meléna) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu je třeba vyloučit maligní onemocnění, protože léčba pantoprazolem může zmírnit příznaky a tím zpoždit stanovení diagnózy.

Pokud příznaky přetrvávají i přes odpovídající léčbu, je třeba zvážit další vyšetření.

Neexistují žádné zkušenosti s užíváním pantoprazolu u dětí.

Přípravek Nolpaza 20 mg obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnou, dědičnou nesnášenlivostí fruktosy by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu vysoké a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol snižovat absorpci léků, jejichž biologická dostupnost závisí na pH v žaludku (například ketokonazol, itraconazol, posakonazol, erlotinib).

Studie s jinými inhibitory protonové pumpy ukázaly významné snížení expozice atazanaviru během současné léčby inhibitorem protonové pumpy. Použití inhibitorů protonové pumpy během léčby atazanavirem se nedoporučuje.

Pantoprazol se metabolizuje v játrech prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. Hlavní cestou metabolizace je demethylace prostřednictvím CYP2C19 a mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4. Nelze vyloučit interakce pantoprazolu s jinými léky nebo látkami, které se metabolizují prostřednictvím téhož enzymatického systému. Avšak nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce s řadou takových léčivých přípravků, jako je karbamazepin, kofein, diazepam, diklofenak, digoxin, ethanol, glibenklamid, metoprolol, naproxen, nifedipin, fenytoin, piroxikam, teofylin a perorální antikoncepční přípravky s obsahem levonorgestrelu a etinylestradiolu.

I když nebyly pozorovány žádné interakce s pantoprazolem a fenprokumonem nebo warfarinem v klinických farmakokinetických studiích, po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik izolovaných případů změn hodnot INR při současné léčbě s těmito látkami. Pokud pacient užívá antikoagulační přípravky kumarinového typu, doporučuje se kontrola hodnot protrombinového času/INR po zahájení a ukončení léčby pantoprazolem a i při nepravidelném užívání pantoprazolu.

Nebyly zaznamenány interakce se současně podávanými antacidy.

Zároveň byly provedeny studie interakcí se souběžným podáváním pantoprazolu a některých antibiotik (klarithromycin, metronidazol, amoxicilin). Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

4.6 Těhotenství a laktace

Dostatečné údaje o podávání pantoprazolu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Přípravek Nolpaza 20 mg by neměl být v těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Studie na zvířatech prokázaly vylučování pantoprazolu do mateřského mléka. Bylo pozorováno vylučování do lidského mléka.

Při rozhodování, zda kojít nebo přerušit kojení, zda pokračovat v podávání přípravku Nolpaza 20 mg nebo jeho užívání ukončit, je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mohou se objevit nežádoucí účinky, jako jsou závratě a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud pacient pocítí tyto příznaky, nesmí řídit a 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 uvádí seznam nežádoucích účinků pozorovaných 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 ($\geq 1/1\,000$ až $> 1/10\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Na žádné nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh není možné aplikovat četnosti nežádoucích účinků, proto jsou uvedeny pod četností "není známo".

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

Výskyt	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Neznámé
Orgánový systém				
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, leukopenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperlipidemie a zvýšení lipidů (triglyceridů a cholesterolu); změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie
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 oka		Poruchy vidění (rozmazané		

		vidění)		
Gastrointestinální poruchy	Průjem; Nausea / zvracení; Bolesti horní části břicha a plynatost; Zácpa; Sucho v ústech; Bolest břicha a břišní diskomfort			
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené jaterní enzymy (transaminázy, γ -GT)	Zvýšený bilirubin		Hepatocelulární poškození, žloutenka; jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka / exantém / erupce; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom, erythema multiforme, fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest				Intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; Periferní edém		

4.9 Předávkování

U člověka nejsou známy žádné symptomy předávkování.

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

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

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, který inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickým působením na protonové pumpy parietálních buněk.

Pantoprazol se konvertuje na svou účinnou formu v kyselém prostředí parietálních buněk, kde inhibuje enzym H^+ , K^+ -ATPasu, to jest finální fázi tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Tato inhibice je

závislá na dávce a ovlivňuje bazální i stimulovanou sekreci kyseliny. U většiny pacientů je dosaženo odstranění příznaků během 2 týdnů. Stejně jako u jiných inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů H₂ receptorů vyvolává léčba pantoprazolem snížení acidity v žaludku - a tím zvýšení gastrinu 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.

Působením pantoprazolu hladiny gastrinu při hladovění vzrůstají. Při krátkodobém užívání ve většině případů nepřekračují horní mez normálních hodnot. Během dlouhodobé léčby stoupají ve většině případů hladiny gastrinu na dvojnásobek. Avšak nadměrný vzestup nastává pouze v ojedinělých případech. Následkem toho lze během dlouhodobé léčby vzácně pozorovat mírný až střední vzestup počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (jednoduchá 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.

Podle výsledků studií na zvířatech nelze zcela vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem trvající déle než 1 rok na endokrinní parametry štítné žlázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná farmakokinetika

Pantoprazol se rychle absorbuje a maximální koncentrace v krevní plazmě se dosahuje dokonce i po jednorázové perorální dávce 20 mg. V průměru jsou maximální sérové koncentrace 1–1,5 µg/ml dosaženy průměrně za 2,0–2,5 h po podání a tyto hodnoty zůstávají konstantní i po opakovaném podávání. Farmakokinetika se neliší po jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí 10 - 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.

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

Pantoprazol je metabolizován téměř výhradně v játrech. Hlavní cestou metabolizace je demetylace prostřednictvím CYP2C19 s následnou konjugací se sulfátem, mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4. Terminální poločas je zhruba 1 h a clearance je zhruba 0,1 l/h/kg. Vyskytlo se několik případů osob s opožděným vylučováním. Vzhledem ke 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 moči je desmethylpantoprazol, který je konjugován se sulfátem. Poločas tohoto hlavního metabolitu (zhruba 1,5 h) je mnohem delší než poločas pantoprazolu.

Speciální skupiny osob

Přibližně 3 % evropské populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a tito lidé se označují jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus pantoprazolu pravděpodobně katalyzován především CYP3A4. Po podání jednorázové dávky 40 mg pantoprazolu byla průměrná plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase (AUC) přibližně 6x vyšší u pomalých metabolizátorů, než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (aktivní metabolizátoři). Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace se zvýšily asi o 60 %. Tato zjištění nemají vliv na dávkování pantoprazolu.

Při podávání pantoprazolu pacientům se snížením ledvinových funkcí (včetně dialyzovaných pacientů) není nutné snížení dávky. Poločas pantoprazolu je krátký podobně jako u zdravých osob. Pouze velmi malá množství pantoprazolu lze dialyzovat. I když má hlavní metabolit mírně prodloužený poločas (2-3 h), vylučování je přesto rychlé, a proto nedochází ke kumulaci. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin by se však neměla překračovat denní dávka 40 mg pantoprazolu.

I když u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B podle *Childa*) byly hodnoty poločasu zvýšeny na 3 až 6 hodin a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 3 až 5, maximální koncentrace v krevním séru se zvyšují pouze mírně o faktor 1,3 ve srovnání se zdravými osobami.

Mírné zvýšení AUC a C_{max} u starších dobrovolníků ve srovnání s mladšími osobami rovněž není klinicky relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data získaná na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neukazují žádná specifická rizika pro člověka.

Ve dvouleté studii karcinogenity na potkanech byly pozorovány neuroendokrinní nádory. Navíc byly v přední části žaludku potkanů nalezeny papilomy dlaždicových buněk. Byl podrobně zkoumán mechanismus vedoucí k tvorbě gastrických karcinoidů při léčbě substituovanými benzimidazoly se závěrem, že je to sekundární reakce na nadměrně zvýšené hladiny gastrinu v krevním séru potkanů během chronické léčby vysokými dávkami.

Ve dvouletých studiích na hlodavcích byl pozorován zvýšený počet tumorů jater u potkanů a u myších samic a byl interpretován jako následek vysokého poměru metabolizace pantoprazolu v játrech.

Mírný nárůst neoplastických změn štítné žlázy byl pozorován ve skupině potkanů dostávajících nejvyšší dávku (200 mg/kg). Výskyt těchto nádorů souvisí se změnami degradace thyroxinu v játrech potkanů indukovanými pantoprazolem. Jelikož je terapeutická dávka u člověka nízká, neočekávají se žádné nežádoucí účinky na štítnou žlázu.

Ze studií mutagenity, testů buněčné transformace a studií vazby DNA vyplynul závěr, že pantoprazol nemá žádný genotoxický potenciál.

Reprodukční studie na zvířatech poukázaly na lehkou fetotoxicitu u dávek nad 5 mg/kg. Výzkumy neukázaly žádný důkaz poškození fertility nebo teratogenních účinků. Přechod přes placentu byl zkoumán u potkanů a byl zjištěn jeho vzestup s pozdějšími stádii gestace. Následkem toho se zvýšila koncentrace pantoprazolu u plodu krátce před porodem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol
Krospovidon (typ B)
Bezvodý uhličitan sodný
Sorbitol (E420)
Stearan vápenatý

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Povidon (K25)

Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Propylenglykol
Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30 %
Natrium-lauryl-sulfát
Polysorbát 80
Makrogol 6000
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

Nádobka: nádobku uchovávejte těsně uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

OPA/Al/PVC/Al blistr, krabička.

Velikosti balení 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100, 100 x 1, 112 nebo 140 enterosolventních tablet.

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

Velikost balení 100, 250 enterosolventních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

09/422/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11.7.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

8.12.2010