

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ozzion 40 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 40 mg pantoprazolu (čo zodpovedá 45,150 mg seskvihydrátu sodnej soli pantoprazolu).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 76,85 mg maltitolu a 0,690 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta (tableta).

Žltá, oválna tableta s rozmerom 10,3 × 5,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší

- refluxná ezofagitída

Dospelí

- eradikácia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinácii s vhodnou terapiou antibiotikami u pacientov s vredmi vyvolanými *H. pylori*;
- vred žalúdka a dvanástnika;
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekréciou

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší

Refluxná ezofagitída

Jedna tableta Ozzionu 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety Ozzionu 40 mg denne), najmä ak nedošlo k odpovedi na inú liečbu. Na liečbu refluxnej ezofagitídy je zvyčajne potrebné 4-týždňové obdobie. Ak to nie je dostatočné, vyliečenie sa zvyčajne dosiahne počas ďalších 4 týždňov.

Dospelí

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

U *H. pylori* pozitívnych pacientov so žalúdočnými alebo dvanástnikovými vredmi sa eradikácia baktérie má dosiahnuť kombinovanou liečbou. Do úvahy sa majú zobrať aj oficiálne lokálne usmernenia (napr. národné odporúčania) zohľadňujúce bakteriálnu rezistenciu a vhodné použitie a preskripciu antibakteriálnych liečiv. V závislosti od stavu rezistencie sa na eradikáciu *H. pylori* odporúčajú nasledujúce kombinácie:

- a) 2 x denne 1 tableta Ozzionu 40 mg

+ 2 x denne 1 000 mg amoxicilínu
+ 2 x denne 500 mg klaritromycínu

b) 2 x denne 1 tableta Ozzionu 40 mg
+ 2 x denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)
+ 2 x denne 250 – 500 mg klaritromycínu

c) 2 x denne 1 tableta Ozzionu 40 mg
+ 2 x denne 1 000 mg amoxicilínu
+ 2 x denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)

Pri kombinovanej liečbe na eradikáciu infekcie *H. pylori* sa má druhá tableta Ozzionu 40 mg užiť 1 hodinu pred večerným jedlom. Kombinovaná liečba trvá zvyčajne 7 dní a môže sa predĺžiť o ďalších 7 dní, s celkovým trvaním liečby až do dvoch týždňov. Ak je na zahojenie vredov indikovaná ešte ďalšia liečba pantoprazolom, majú sa zväziť odporúčané dávky pre liečbu dvanástnikových a žalúdočných vredov.

Ak kombinovaná liečba nie je voľbou, napr. ak má pacient negatívne vyšetrenie na *H. pylori*, odporúča sa nasledovná schéma na monoterapiu liekom Ozzion 40 mg:

Liečba žalúdočného vredu

Jedna tableta Ozzionu 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety Ozzionu 40 mg denne), najmä ak nedošlo k odpovedi na inú liečbu. Na liečbu žalúdočných vredov je zvyčajne potrebné 4-týždňové obdobie. Ak to nie je dostatočné, vyliečenie sa zvyčajne dosiahne počas ďalších 4 týždňov.

Liečba dvanástnikového vredu

Jedna tableta Ozzionu 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety Ozzionu 40 mg denne), najmä ak nedošlo k odpovedi na inú liečbu. Dvanástnikový vred sa väčšinou zahojí do 2 týždňov. Ak 2 týždňová liečba nie je dostatočná, vyliečenie sa vo väčšine prípadov dosiahne počas ďalších 2 týždňov.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekréciou

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov s hypersekréciou majú pacienti začať liečbu dennou dávkou 80 mg (2 tablety Ozzionu 40 mg). Dávka sa potom môže upravovať smerom nahor alebo nadol podľa potreby, na základe merania hodnôt sekrécie žalúdočnej kyseliny. Pri dávkach vyšších ako 80 mg denne sa má dávka rozdeliť a užívať dvakrát denne. Dočasné zvýšenie dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale táto dávka sa nemá podávať dlhšie, ako je potrebné pre adekvátnu kontrolu kyseliny.

Dĺžka liečby Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov s hypersekréciou nie je limitovaná, má sa prispôsobiť klinickým potrebám.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažným poškodením pečene nemá denná dávka prekročiť 20 mg pantoprazolu (1 tableta 20 mg pantoprazolu). Ozzion 40 mg sa nesmie použiť na kombinovanú liečbu na eradikáciu *H. pylori* u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti Ozzionu 40 mg v kombinovanej liečbe u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s porušenou funkciou obličiek nie je potrebné upravovať dávku. Ozzion 40 mg sa nesmie použiť na kombinovanú liečbu na eradikáciu *H. pylori* u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti Ozzionu 40 mg v kombinovanej liečbe u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientov nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Ozzion 40 mg sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov kvôli obmedzeným údajom o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa nesmú žuvať alebo drviť, majú sa prehltnúť celé a zapiť vodou 1 hodinu pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly, arašidy, sóju 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 sledovať hladiny pečeňových enzýmov, najmä počas dlhodobej liečby. V prípade zvýšenia hladín pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Kombinovaná liečba

Pri kombinovanej liečbe je potrebné vziať do úvahy súhrny charakteristických vlastností použitých liekov.

Žalúdočná malignita

Symptomatická odpoveď organizmu na pantoprazol môže maskovať príznaky žalúdočnej malignity a môže oddialiť stanovenie diagnózy. V prípade výskytu akýchkoľvek varovných príznakov (napr. významného neúmyselného poklesu telesnej hmotnosti, opakujúceho sa vracania, dysfágie, hematemézy, anémie alebo melény) 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 proteázy

Neodporúča sa súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, 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

Pantoprazol, rovnako ako všetky lieky blokujúce žalúdočnú kyselinu, môže u pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom a inými patologickými stavmi s hypersekréciou vyžadujúcimi dlhodobú liečbu, znížiť absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamínu) z dôvodu hypo- alebo achlórhydrie. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov so zníženými zásobami vitamínu B₁₂ v tele alebo s rizikovými faktormi zníženej absorpcie vitamínu B₁₂ počas dlhodobej liečby, alebo ak sa pozorujú príslušné klinické príznaky.

Dlhodobá liečba

Počas dlhodobej liečby, najmä po prekročení 1 roka liečby majú byť pacienti pravidelne sledovaní.

Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami

Liečba 40 mg pantoprazolom môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií spôsobených baktériami, ako *Salmonella*, *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

Hypomagneziémia

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (proton pump inhibitors, PPI), ako je pantoprazol, počas najmenej troch mesiacov a vo väčšine prípadov jeden rok, sa zriedkavo hlásila závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie, ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závrat a komorová arytmia, ktoré však môžu začať nepozorovane a môžu sa prehliadnuť. Hypomagneziémia môže viesť k hypokalciémii a/alebo hypokaliémii (pozri časti 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagneziémia a hypokalciémia a/alebo hypokaliémia spojená s hypomagneziémiou upravila po doplnení horčička a ukončení liečby PPI.

U pacientov, u ktorých sa očakáva dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú zdravotnícki pracovníci zvážiť meranie hladín horčička pred začiatkom liečby PPI a pravidelne počas liečby.

Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedrovej kosti, zápästia a chrčtice, predovšetkým u starších pacientov alebo ak sú prítomné iné známe rizikové faktory. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomenín o 10–40 %. Časť z tohto nárastu môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť liečení v súlade s aktuálnymi klinickými usmerneniami a majú mať dostatočný príjem vitamínu D a vápnika.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

V súvislosti s používaním pantoprazolu boli, s frekvenciou neznáme, hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť o ich prejavoch a príznakoch a dôkladne sledovať výskyt kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce takéto reakcie, podávanie pantoprazolu sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Subakútny kožný lupus erythematosus (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

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 ukončenie liečby Ozzionom 40 mg. 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 Ozzionom 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.

Pomocné látky so známym účinkom: sójový lecitín, maltitol a sodík

Tento liek obsahuje sójový lecitín. Pacientom alergickým na arašidy alebo sóju sa liek nesmie podávať (pozri časť 4.3).

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami fruktózovej intolerancie nesmú užívať tento liek.

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 závislou na hodnote pH

Vzhľadom na výraznú a dlhotrvajúcu inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť vstrebávanie liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitou podmienkou

biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, napr. niektoré azolové antimykotiká, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a iné liečivá, ako je erlotinib.

Inhibítory HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, 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 proteázy 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 proteázy.

Antikoagulantia kumarínového typu (fenoprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenoprokumónom neovplyvňuje farmakokinetiku warfarínu, fenoprokumónu alebo hodnotu INR. Avšak, boli hlásené zvýšené hodnoty INR a protrombínového času u pacientov súbežne užívajúcich inhibítory protónovej pumpy s warfarínom alebo fenoprokumónom. Zvýšená hodnota INR a protrombínového času môže viesť k zvýšenému krvácaniu, dokonca až k smrti. Preto pacienti liečení pantoprazolom a warfarínom alebo fenoprokumónom 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 boli u niektorých pacientov hlásené zvýšené hladiny metotrexátu. Preto, ak sa používajú vysoké dávky metotrexátu, napríklad pri liečbe rakoviny a psoriázy, je potrebné zvážiť dočasné prerušenie liečby pantoprazolom.

Ďalšie interakčné štúdie

Pantoprazol sa extenzívne metabolizuje v pečeni enzýmovým systémom cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia systémom CYP2C19, inou metabolickou cestou je oxidácia systémom CYP3A4.

V štúdiách interakcií s liekmi 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 zlúčeninami, ktoré sú metabolizované rovnakými systémami enzýmov, nie je možné vylúčiť.

Výsledky štúdií mnohých interakcií 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 neovplyvňuje absorpciu digoxínu súvisiacu s p-glykoproteínom.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Vykonal 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 napr. fluvoxamín môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. U pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zvážiť zníženie dávky.

Induktory enzýmov, ktoré ovplyvňujú CYP2C19 a CYP3A4, ako je 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 falošne pozitívnych výsledkov pri niektorých skriningových 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 od tehotných žien) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo fetálnu/novorodeneckú toxicitu pantoprazolu.

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

Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu pantoprazolu v tehotenstve.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského mlieka ale jeho vylučovanie do materského mlieka u žien bolo zaznamenané. Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť. Z uvedených dôvodov je pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/zdržaní sa liečby Ozzionom 40 mg potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Ozzionom 40 mg pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa neobjavil žiadny dôkaz o narušenej fertilitate 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 liekové reakcie, ako sú závraty a poruchy videnia (pozri časť 4.8).

V takomto prípade pacient nesmie viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce účinky hlásené pri používaní pantoprazolu, usporiadané podľa nasledovného hodnotenia frekvencií výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Na všetky nežiaduce účinky, ktoré boli zaznamenané po uvedení lieku na trh, nie je možné aplikovať žiadnu frekvenciu výskytu, preto sa uvádzajú s frekvenciou výskytu „neznáme“.

V každej skupine frekvencií sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky pantoprazolu zaznamenané v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh.

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Trieda orgánových systémov					
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopénia; leukopénia; pancytopénia	

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia a zvýšenie hladiny lipidov (triacylglyceroly a cholesterol); zmeny hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalciémia ¹ ; hypokaliémia ¹
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresie (a všetky zhoršenia)	dezorientácia (a všetky zhoršenia)	halucinácie; zmätenosť (zvlášť u predisponovaných pacientov ako aj zhoršenie týchto príznakov, ak už existujú)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy; závraty	poruchy chuti		parestézia
Poruchy oka			poruchy videnia; zahmlené videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	glandulárne polypy fundu (benígne)	hnačka; nauzea /vracanie; abdominálna distenzia a nadúvanie; zápcha; sucho v ústach; bolesť brucha a diskomfort			mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, GGT)	zvýšenie hladiny bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatocelulárne zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/exantém/erupcie;	žihľavka; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm;

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
		svrbenie			Lyellov syndróm (TEN); lieková reakcia s eozinofiliou 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 a chrbtice (pozri časť 4.4)	artralgia, myalgia		svalové kŕče ²
Poruchy obličiek a močových ciest					tubulointerstiциálna nefritída (TIN) (s možnosťou progresie do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		slabosť, únava, malátnosť	zvýšenie telesnej teploty; periférny edém		

¹ Hypokalcémia a/alebo hypokaliémia môžu súvisieť s výskytom hypomagneziémie (pozri časť 4.4)

² Svalové kŕče v dôsledku porúch rovnováhy 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

Nie sú známe žiadne príznaky predávkovania u ľudí.

Systémová expozícia s dávkou až do 240 mg podávaných intravenózne počas 2 minút bola dobre tolerovaná.

Keďže sa pantoprazol vo veľkom rozsahu viaže na proteíny, nie je ľahko dialyzovateľný.

Pri predávkovaní s klinickými prejavmi intoxikácie nie sú okrem symptomatickej a podpornej liečby odporučené žiadne špecifické terapeutické postupy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy, ATC kód: A02BC02

Mechanizmus účinku

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

Pantoprazol konvertuje na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H^+/K^+ -ATP-ázu, t. j. posledný stupeň produkcie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a ovplyvňuje bazálnu aj stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov dochádza k vymiznutiu príznakov v priebehu 2 týždňov. Tak ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H_2 -receptorov, liečba pantoprazolom znižuje kyslosť v žalúdku, čím sa úmerne k zníženiu kyseliny zvyšuje hladina gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Pretože sa pantoprazol viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže inhibovať sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholí, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký, či sa liek podáva perorálne alebo intravenózne.

Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrínu nalačno sa po podaní pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom užívaní vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu normálu. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu väčšinou zdvojnásobuje. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho možno u menšieho počtu pacientov počas dlhodobej liečby zaznamenať mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doteraz vykonaných štúdií sa u ľudí nezistila tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sa zistili v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

Vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom, ktorá presahuje jeden rok, na endokrinné parametre štítnej žľazy sa vzhľadom na výsledky štúdií na zvieratách nedá úplne vylúčiť.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie 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 inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré môžu byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pantoprazol sa rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne už po jednej jednorazovej perorálnej dávke 40 mg. Maximálna koncentrácia v sére približne 2–3 $\mu\text{g/ml}$ sa dosiahne v priemere za približne 2,5 hodiny po podaní a tieto hodnoty zostávajú konštantné po opakovanom podávaní.

Farmakokinetika sa nemení po jednorazovom alebo opakovanom podaní. Pri rozpätí dávok od 10 do 80 mg zostáva kinetika pantoprazolu v plazme lineárna po perorálnom aj po intravenóznom podaní.

Preukázalo sa, že absolútna biologická dostupnosť z tablety je okolo 77 %. Súbežný príjem potravy nemá žiaden vplyv na AUC, maximálnu sérovú koncentráciu ani na biologickú dostupnosť. Pri súbežnom príjme potravy sa zvyšuje len variabilita času oneskorenia vstrebávania.

Distribúcia

Pantoprazol sa z 98 % viaže na sérové bielkoviny. Distribučný objem je okolo 0,15 l/kg.

Biotransformácia

Liečivo sa takmer výhradne metabolizuje v pečeni. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia CYP2C19 s následnou sulfátovou konjugáciou, inou metabolickou cestou je oxidácia CYP3A4.

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens okolo 0,1 l/h/kg. Zaznamenaných bolo niekoľko prípadov jedincov so spomaleným vylučovaním. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek, polčas vylučovania nekoreluje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Vylučovanie obličkami je hlavnou cestou vylučovania (okolo 80 %) metabolitov pantoprazolu, zvyšok sa vylúči stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 hodiny) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Pomalí metabolizéri

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný CYP2C19 enzým, preto sa nazývajú slabými metabolizérmi. U týchto jedincov metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu stredná plocha pod krivkou vyjadrujúcou vzťah plazmatická koncentrácia-čas bola približne 6-násobne vyššia u slabých metabolizérov ako u jedincov s funkčným CYP2C19 enzýmom (extenzívnych metabolizérov). Stredné maximálne plazmatické koncentrácie boli vyššie o približne 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

Porucha funkcie obličiek

Neodporúča sa zníženie dávky, ak sa pantoprazol podáva pacientom s porušenou funkciou obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov). Tak ako u zdravých pacientov je polčas pantoprazolu krátky. Len veľmi malé množstvá pantoprazolu sú dialyzovateľné. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2 – 3 hodiny), vylučovanie je relatívne rýchle a nedochádza ku kumulácii.

Porucha funkcie pečene

Napriek tomu, že u pacientov s cirhózou pečene (triedy A a B podľa Childa) sa hodnoty polčasu zvyšujú na 7 – 9 hodín a hodnoty AUC sa zvyšujú faktorom 5 – 7, maximálna sérová koncentrácia sa zvýši iba nepatrne faktorom 1,5 v porovnaní so zdravými jedincami.

Starší pacienti

Mierne zvýšenie AUC a C_{max} u starších pacientov v porovnaní s mladšími tiež nie je klinicky významné.

Pediatrická populácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 20 alebo 40 mg pantoprazolu deťom vo veku 5 – 16 rokov boli hodnoty AUC a C_{max} v rozsahu zodpovedajúcom hodnotám u dospelých.

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky pantoprazolu 0,8 alebo 1,6 mg/kg deťom vo veku 2 – 16 rokov nebol signifikantný vzťah medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo hmotnosťou. AUC a distribučný objem boli v rozsahu zodpovedajúcom údajom u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V dvojročných štúdiách karcinogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrínologické neoplazmy. Okrem toho sa u potkanov našli papilómy zo skvamóznych buniek v oblasti ústia pažeráka. Mechanizmus vedúci k tvorbe žalúdočných karcinoidov spôsobených substituovanými benzimidazolmi sa dôkladne preskúmal a dovoľuje vysloviť záver, že ide o sekundárnu reakciu na veľmi vysoké hladiny gastrínu v sére, ktoré sa vyskytovali u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch sa pozoroval zvýšený počet nádorov pečene u potkanov a myšičiek, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej miery metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Mierne zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov, ktoré dostávali najvyššiu dávku (200 mg/kg). Výskyt týchto neoplaziem súvisí so zmenami pri odbúravaní tyroxínu v pečeni potkanov, ktoré vyvolal pantoprazol. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne vedľajšie účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej štúdiu reprodukcie na potkanoch, ktorá bola navrhnutá na vyhodnotenie vývoja kostí, sa pri expozíciách (C_{max}) približne 2-násobku klinickej expozície u ľudí pozorovali príznaky toxicity potomstva (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný prírastok telesnej hmotnosti a znížený rast kostí). Na konci fázy regenerácie boli parametre kostí v skupinách podobné a telesná hmotnosť tiež smerovala k reverzibilite po období regenerácie bez liečiva. Zvýšená úmrtnosť sa zaznamenala iba u mláďat potkanov pred ukončením dojčenia (do veku 21 dní), čo sa podľa odhadov rovná dojčatám do veku 2 rokov. Význam tohto nálezu pre detskú populáciu nie je jasný. Predchádzajúca peri-postnatálna štúdia na potkanoch pri mierne nižších dávkach nezistila žiadne nežiaduce účinky pri dávke 3 mg/kg v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdiu.

Štúdie nepreukázali zhoršenú plodnosť alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov, pričom sa zistilo, že sa zvyšuje pokračujúcou gestáciou. V dôsledku toho je koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred pôrodom zvýšená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

maltitol (E965)

krospovidón

sodná soľ kroskarmelózy

uhličitan sodný, bezvodý (E500)

stearát vápenatý

Obal tablety:

polyvinylalkohol

mastenec (E553b)

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350

sójový lecitín (E322)

žltý oxid železitý (E172)

uhličitan sodný, bezvodý (E500)

kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1 disperzia 30 percent)

trietyltrát (E1505)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blistrové balenie.

PVC/PE/PVDC/Al blistrové balenie.

Veľkosti balenia:

14, 28, 56, 84, 90 a 98 gastrorezistentných tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0103/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. februára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026