

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pantomyl 40 mg
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna gastrorezistentná tableta obsahuje 45,10 mg seskvihydrátu sodnej soli pantoprazolu, čo zodpovedá 40 mg pantoprazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta.

Banánovo-žltá, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s rozmermi približne 5,7 mm x 11,6 mm, na oboch stranách bez potlače.

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 liečbou antibiotikami u pacientov s vredmi súvisiacimi s *H. pylori*.
- gastrický a duodenálny vred
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy súvisiace s hypersekréciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Refluxná ezofagitída

Jedna tableta Pantomylu denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšiť na 2 tablety Pantomylu denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Na liečbu refluxnej ezofagitídy sa zvyčajne vyžaduje 4-týždňová liečba. Ak nepostačuje, zahojenie sa zvyčajne dosiahne v priebehu ďalších 4 týždňov.

Dospelí

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

U pacientov gastrickými alebo duodenálnymi vredmi, ktorí sú pozitívni na *H. pylori*, sa má eradikácia baktérie dosiahnuť kombinovanou liečbou. Do úvahy sa majú zobrať oficiálne lokálne usmernenia (napr. národné odporúčania) týkajúce sa bakteriálnej rezistencie a vhodného použitia a predpisovania antibakteriálnych liečiv. V závislosti od stavu rezistencie sa na eradikáciu *H. pylori* odporúčajú nasledujúce kombinácie:

- a) 2 x denne 1 tableta pantoprazolu
+ 2 x denne 1 000 mg amoxicilínu
+ 2 x denne 500 mg klaritromycínu
- b) 2 x denne 1 tableta pantoprazolu
+ 2 x denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)
+ 2 x denne 250 – 500 mg klaritromycínu
- c) 2 x denne 1 tableta pantoprazolu
+ 2 x denne 1000 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 pantoprazolu užiť 1 hodinu pred večerným jedlom. Kombinovaná liečba trvá zvyčajne 7 dní a môže sa predĺžiť o ďalších 7 dní, čiže celkovo môže trvať dva týždne. Ak je na zahojenie vredov indikovaná ešte ďalšia liečba pantoprazolom, majú sa zväžiť odporúčané dávky na liečbu gastrických a duodenálnych vredov.

Ak kombinovaná liečba nie je voľbou, napr. výsledky testu na *H. pylori* sú u pacienta negatívne, na monoterapiu pantoprazolom sa odporúča nasledovná schéma:

Liečba gastrického vredu

Jedna tableta Pantomyly denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšiť na 2 tablety pantoprazolu denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Na liečbu gastrických vredov sa zvyčajne vyžadujú 4 týždne. Ak to nepostačuje, zahojenie sa zvyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov.

Liečba duodenálneho vredu

Jedna tableta Pantomyly denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšiť na 2 tablety pantoprazolu denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Duodenálne vredy sa väčšinou zahoja v priebehu 2 týždňov. Ak 2-týždňová liečba nepostačuje, zahojenie sa skoro vo všetkých prípadoch dosiahne v priebehu ďalších 2 týždňov.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy súvisiace s hypersekréciou

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov súvisiacich s hypersekréciou majú pacienti začať liečbu dennou dávkou 80 mg (2 tablety Pantomyly 40 mg). Dávka sa potom môže podľa potreby titrovať smerom hore alebo dole na základe merania hodnôt sekrécie žalúdočnej kyseliny. U dávok vyšších ako 80 mg denne sa má dávka rozdeliť na dve denné dávky. Dočasne sa môže dávka pantoprazolu zvýšiť na viac ako 160 mg, nemá to však trvať dlhšie, ako je potrebné na adekvátnu kontrolu kyseliny.

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

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (do veku 12 rokov)

Pantoprazol sa pre obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť denná dávka Pantomylu 20 mg (1 tableta 20 mg pantoprazolu).

U pacientov so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou pečene sa Pantomyl nesmie použiť v rámci kombinovanej liečby na eradikáciu *H. pylori*, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti pantoprazolu v kombinovanej liečbe u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa Pantomyl nesmie použiť v rámci kombinovanej liečby na eradikáciu *H. pylori*, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti pantoprazolu v kombinovanej liečbe u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší ľudia

U starších ľudí nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa nemajú rozhrýzť alebo rozdrviť, a majú sa prehltnúť vcelku 1 hodinu pred jedlom a zapiť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na liečivá pri kombinovanej liečbe.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú počas liečby pantoprazolom, najmä počas dlhodobej liečby, pravidelne sledovať hladiny pečeňových enzýmov. V prípade zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Kombinovaná liečba

V prípade kombinovanej liečby treba vziať do úvahy súhrny charakteristických vlastností príslušných liekov.

Malignity žalúdka

Symptomatická odpoveď na pantoprazol môže maskovať príznaky malignít žalúdka a môže oddialiť diagnózu. Ak sa objaví akýkoľvek varovný symptóm (napr. výrazné, neúmyselné zníženie telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfagia, vracanie krvi, anémia alebo krv v stolici) a je podozrenie na gastrický vred alebo je diagnostikovaný, má sa vylúčiť malignita.

Ak aj napriek primeranej liečbe symptómy pretrvávajú, je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia je závislá na kyslom pH v žalúdku, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich 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 stavmi súvisiacimi s patologickou hypersekréciou, vyžadujúcimi dlhodobú liečbu, znižovať absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamínu) z dôvodu hypo- alebo achlorhydrie. To je potrebné vziať do úvahy pri dlhodobej liečbe u pacientov so zníženou zásobou vitamínu B₁₂ v tele alebo s rizikovými faktormi zníženia jeho absorpcie alebo ak sa pozorujú príslušné klinické symptómy.

Dlhodobá liečba

Pri dlhodobej liečbe majú byť pacienti pod pravidelným dohľadom, obzvlášť ak liečba trvá viac ako 1 rok.

Gastrointestinálne infekcie zapríčinené baktériami

Liečba pantoprazolom môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií vyvolaných baktériami, ako *Salmonella* a *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

Hypomagneziémia

Závažná hypomagneziémia bola zriedkavo hlásená u pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, užívaných najmenej tri mesiace, a vo väčšine prípadov jeden rok. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako únava, tetánie, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, môžu však začať nenápadne a môžu sa prehliadnuť. Hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagneziémia (a hypomagneziémia spojená s hypokalcémiou a/alebo hypokaliémiou) upravila po doplnení horčíka a ukončení podávania PPI.

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

Zlomeniny kostí

Inhibitory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu, predovšetkým u starších pacientov alebo pri výskyte iných známych rizikových faktorov, mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedrovej kosti, zápästia a chrbtice. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibitory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomenín o 10-40 %. Niektoré z týchto zvýšení môžu byť zapríčinené inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú dostať starostlivosť v súlade so súčasnými klinickými smernicami a majú mať dostatočný príjem vitamínu D a vápnika.

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

V súvislosti s používaním pantoprazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (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 zvážiť alternatívna liečba.

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

Inhibitory 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 lieku Pantomyl 40 mg. Výskyt SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko výskytu 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 pantoprazolom sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní hladín 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 inhibítorom protónovej pumpy.

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 ovplyvňovať absorpciu liekov, u ktorých žalúdočné pH je dôležitým určujúcim faktorom perorálnej biologickej dostupnosti, napr. niektorých azolových antimykotík, ako sú ketokonazol, itraconazol, posakonazol a iných liekov, ako je erlotinib.

Inhibitory HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia je závislá na kyslom pH v žalúdku, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4).

Ak je kombinácia inhibítorov HIV proteázy s inhibítorom protónovej pumpy posúdená ako nevyhnutná, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Nemá sa prekročiť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Môže byť potrebná úprava dávkovania inhibítora HIV proteázy.

Antikoagulantia kumarínového typu (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu alebo medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR). Avšak u pacientov liečených súbežne PPI a warfarínom alebo fenprokumónom boli hlásené prípady zvýšeného INR a protrombínového času. Zvýšenie INR a protrombínového času môže viesť k abnormálnemu krvácaniu, a dokonca aj k úmrtiu. U pacientov liečených pantoprazolom a fenprokumónom alebo warfarínom sa musí sledovať zvýšenie INR a protrombínového času.

Metotrexát

U niektorých pacientov bolo pri súbežnom užívaní vysokých dávok metotrexátu (napr. 300 mg) a inhibítorov protónovej pumpy hlásené zvýšenie hladín metotrexátu. Preto v prípadoch použitia vysokých dávok metotrexátu, napr. pri rakovine a psoriáze, môže byť potrebné zvážiť dočasné vysadenie pantoprazolu.

Štúdie iných interakcií

Pantoprazol sa v rozsiahlej miere 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 sú karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín, fenytoín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol, sa však nezistili žiadne klinicky významné interakcie.

Interakcie pantoprazolu s inými liekmi alebo látkami, ktoré sú metabolizované pomocou rovnakého enzymatického systému nie je možné vylúčiť.

Výsledky mnohých štúdií interakcií dokazujú, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus zlúčenín metabolizovaných systémom CYP1A2 (ako sú kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako sú piroxikam,

diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako je metoprolol), CYP2E1 (ako je etanol) ani neinterferuje s p-glykoproteínom, ktorý je spojený s absorpciou digoxínu.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Vykonal sa aj štúdie interakcií 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 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 znížiť plazmatické koncentrácie PPI, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom týchto enzymatických systémov.

Interakcie pri laboratórnych testoch na drogy

U pacientov liečených pantoprazolom sa vyskytli hlásenia 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

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu pantoprazolu.

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

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu pantoprazolu počas gravidity.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. K dispozícii nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do materského mlieka, avšak zaznamenalo sa vylučovanie do materského mlieka u žien. Pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/oddialení liečby pantoprazolom je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pantoprazolom pre ženu.

Fertilita

Po podaní pantoprazolu sa v štúdiách na zvieratách nepreukázala zhoršená plodnosť (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 reakcie, ako závraty a poruchy videnia (pozri časť 4.8). V prípade takéhoto postihnutia pacienti nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

V nižšie uvedenej tabuľke sú zaznamenané nežiaduce účinky pantoprazolu usporiadané podľa nasledovného hodnotenia frekvencie 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Na nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh nie je možné aplikovať žiadnu frekvenciu výskytu, preto sa uvádzajú s častotou „neznáme“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky pri pantoprazole zaznamenané v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh.

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			agranulocytóza	trombocytopénia, leukopénia, pancytopénia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémia a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy a cholesterol), zmeny hmotnosti		hyponatriémia, hypomagneziémia (pozri časť 4.4), hypokalciémia ⁽¹⁾ , hypokaliémia ⁽¹⁾
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresia (a všetky jej zhoršenia)	dezorientácia (a všetky jej zhoršenia)	halucinácie, zmätenosť (zvlášť u predisponovaných pacientov, ako aj zhoršenie týchto symptómov, ak už existujú)
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závraty	poruchy chuti		
Poruchy oka			poruchy videnia, rozmazané		

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
			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 (transamináz, γ - GGT)	zvýšenie hladiny bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie, žltacka, hepatocelulárne zlyhávanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/ exantém/ erupcie, svrbenie	žihľavka, angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm (TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovým i príznakmi (DRESS), multiformný erytém; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4), fotosenzitivita
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomenina bedrovej kosti, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	bolesť kĺbov, bolesť svalov		svalové kŕče ako dôsledok nerovnováhy elektrolytov
Poruchy obličiek a močových ciest					Tubulointersticiálna nefritída (TIN) (s možnou progresiou ku

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
					zlyhaniu obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		slabosť, únava a malátnosť	zvýšenie telesnej teploty, periférny edém		

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

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 symptómy predávkovania u ľudí.

Systémová expozícia po podaní intravenózne dávky do 240 mg počas 2 minút sa tolerovala dobre.

Pantoprazol sa vo veľkej miere viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.

Pri predávkovaní s klinickými symptómami intoxikácie nemožno okrem symptomatickej a podpornej liečby odporúčať 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 špecifickou blokádou protónových púmp parietálnych buniek inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku.

Pantoprazol sa mení na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým H^+ , K^+ -ATPázu, t.j. finálny stupeň tvorby kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku.

Farmakodynamické účinky

Inhibícia závisí od dávky a ovplyvňuje bazálnu aj stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov dochádza k vymiznutiu symptómov do 2 týždňov. Tak ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H_2 receptorov, aj liečba pantoprazolom spôsobuje zníženie kyslosti v žalúdku a úmerne so znížením kyslosti zvyšuje hladinu gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Keďže sa pantoprazol viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže ovplyvniť sekréciu kyseliny

chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký, či sa liek podáva perorálne alebo intravenózne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hladiny gastrínu nalačno sa zvyšujú po podaní pantoprazolu. Pri krátkodobom používaní vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu referenčného rozpätia. Počas dlhodobej liečby sa hladiny gastrínu vo väčšine prípadov zdvojnásobujú. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje len v ojedinelých prípadoch. V dôsledku toho sa u menšieho počtu pacientov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredne závažné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (endocrine cells, ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sú popísané v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3), u ľudí nezistila.

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 nie je možné úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom prekračujúcej jeden rok na endokrinné parametre štítnej žľazy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pantoprazol sa rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje už po jednej jednorazovej perorálnej dávke 40 mg. V priemere sa maximálne sérové koncentrácie s hodnotou približne 2 – 3 µg/ml dosahujú asi 2,5 hodiny po podaní, a tieto hodnoty zostávajú konštantné po opakovanom podaní. Farmakokinetika po jednorazovom alebo opakovanom podaní sa nemení. Pri rozpätí dávok od 10 do 80 mg zostáva kinetika pantoprazolu v plazme po perorálnom aj intravenóznom podaní lineárna. Preukázalo sa, že absolútna biologická dostupnosť z tablety je okolo 77 %. Súbežný príjem potravy nemá žiaden vplyv na AUC, maximálnu sérovú koncentráciu, a teda ani na biologickú dostupnosť. Súbežný príjem potravy má vplyv len na variabilitu času oneskorenia absorpcie.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens okolo 0,1 l/hod/kg. Zaznamenalo sa 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).

Eliminácia 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 hod) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Slabí metabolizéri

Približne 3 % európskej populácie nemajú funkčný enzým CYP2C19, preto sa nazývajú slabí metabolizéri. U týchto jedincov metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu bola priemerná plocha pod krivkou vyjadrujúcou vzťah plazmatickej koncentrácie a času približne 6-násobne vyššia u slabých metabolizérov ako u jedincov s funkčným enzýmom CYP2C19 (silní metabolizéri). Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia približne o 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov) sa zníženie dávky neodporúča. Tak ako u zdravých jedincov, polčas pantoprazolu je krátky. Len veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2 – 3 hod), 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 až 9 hodín a hodnoty AUC sa zvyšujú 5 – 7-násobne, maximálna sérová koncentrácia sa v porovnaní so zdravými jedincami zvýši iba nepatrne 1,5-násobne.

Starší ľudia

Mierne zvýšenie AUC a $C_{\max}$ u starších dobrovoľníkov 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 rozmedzí 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 zodpovedali údajom od dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V dvojročných štúdiách karcinogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné nádory. Okrem toho sa zistili skvamocelulárne papilómy v ústí pažeráka potkanov. Mechanizmus, ktorý vedie k tvorbe gastrických karcinoidov spôsobených substituovanými benzimidazolmi, sa starostlivo skúmal a dovoľuje vysloviť záver, že ide o sekundárnu reakciu na značné zvýšenie sérových hladín gastrínu, ktoré sa vyskytuje u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch sa pozoroval zvýšený počet nádorov pečene u potkanov a u samíc myší, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokého stupňa metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Nepatrne zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov, ktorým sa podávali najvyššie dávky (200 mg/kg). Výskyt týchto nádorov súvisí so zmenami vyvolanými pantoprazolom pri odbúravaní tyroxínu v pečeni potkanov. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne škodlivé účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdii u potkanov navrhutej na stanovenie vývoja kosti, prejavy toxicity u potomstva (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný prírastok telesnej hmotnosti a znížená tvorba kostnej drene) sa sledovali pri expozícii ($C_{\max}$) približne 2-násobnej klinickej expozícii u ľudí. Na konci fázy zotavenia, parametre kostnej drene boli v rámci skupín

podobné a telesné hmotnosti tiež smerovali k reverzibilite po období zotavenia bez lieku. Zvýšená mortalita bola hlásená iba mláďat potkanov pred odstavením (vo veku do 21 dní), ktorá podľa odhadov zodpovedá mláďatám do veku 2 rokov. Význam týchto zistení pre pediatrickú populáciu je nejasný. V predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdii u potkanov pri mierne vyšších dávkach neboli zistené nežiaduce účinky pri 3 mg/kg v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdii.

Štúdie nepreukázali zhoršenú plodnosť alebo teratogénne účinky.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

uhličitan sodný (E 500)
manitol (E 421)
krospovidón
povidón (K-90)
kalciumstearát

Gastrorezistentný obal

kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1)
nátriumlaurylsulfát
polysorbát 80 (E 433)
trietylцитrát (E 1505)

Filmový obal

hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

HDPE fľaše: čas použiteľnosti po prvom otvorení: 100 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistrové balenie: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

PVC/PE/PVdC blistrové balenie: uchovávať pri teplote do 25 °C.

HDPE fľaše: nádobu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie v HDPE fľaši pozostáva z bielej HDPE fľaše s okrúhlym hrdlom, s bielym nepriehľadným polypropylénovým (PP) skrutkovacím uzáverom s indukčne tesniacou vložkou. Fľaša tiež obsahuje nádobu s vysušovadlom (silikagél) alebo vrečko s vysušovadlom „2 v 1“ (silikagél a aktívne uhlie).

Blistrové balenie pozostáva z hliníkových blisterov s vrstvou alebo bez vrstvy vysušovadla, balených v papierových škatuliach.

PVC/PE/PVdC blisterové balenie pozostáva z blisterov s hliníkovou krycou fóliou, balených v papierových škatuliach.

Fľaše: veľkosti balenia po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 tabliet.

Blistre: veľkosti balenia po 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 56 x 1, 70, 70 x 1, 96, 98 tabliet.

PVC/PE/PVdC blistre: veľkosti balenia po 7, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0254/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. apríla 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024