

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pantoprazol Sandoz 40 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna gastrorezistentná tableta obsahuje 2 mikrogramy azofarbiva hliníkový lak ponceau 4R (E 124).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Žltá oválna obalená tableta s rozmermi približne 11,7 x 6,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pantoprazol Sandoz 40 mg je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na:

- Refluxnú ezofagitídu.

Pantoprazol Sandoz 40 mg je indikovaný dospelým na:

- Eradikáciu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinácii s vhodnou antibiotickou liečbou u pacientov s vredmi spojenými s *H. pylori*.
- Gastrický alebo duodenálny vred.
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy spojené s hypersekréciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Refluxná ezofagitída

Jedna tableta Pantoprazolu Sandoz 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšiť na 2 tablety Pantoprazolu Sandoz 40 mg denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Na liečbu refluxnej ezofagitídy sú zvyčajne potrebné 4 týždne. Ak to nepostačuje, k zahojeniu zvyčajne dôjde do ďalších 4 týždňov.

Dospelí

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

U pacientov s gastrickými alebo duodenálnymi vredmi, pozitívnych na *H. pylori*, sa má eradikácia dosiahnuť kombinovanou liečbou. Do úvahy sa majú zobrať aj 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) dvakrát denne jedna tableta Pantoprazolu Sandoz 40 mg
+ dvakrát denne 1 000 mg amoxicilínu
+ dvakrát denne 500 mg klaritromycínu
- b) dvakrát denne jedna tableta Pantoprazolu Sandoz 40 mg
+ dvakrát denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)
+ dvakrát denne 250 – 500 mg klaritromycínu
- c) dvakrát denne jedna tableta Pantoprazolu Sandoz 40 mg
+ dvakrát denne 1 000 mg amoxicilínu
+ dvakrát denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu).

Pri kombinovanej liečbe na eradikáciu infekcie *H. pylori* sa má druhá tableta Pantoprazolu Sandoz 40 mg užiť 1 hodinu pred večerným jedlom. Kombinovaná liečba trvá zvyčajne 7 dní a môže sa predĺžiť o ďalších 7 dní, čiže celkovo by trvala dva týždne. Ak je na zahojenie vredov indikovaná ešte ďalšia liečba pantoprazolom, majú sa zväziť odporúčané dávky na liečbu gastrických a duodenálnych vredov.

Ak kombinovaná liečba nie je voľbou, napr. pacient má výsledky testu na *H. pylori* negatívne, na monoterapiu Pantoprazolom Sandoz 40 mg sa odporúča nasledujúca schéma:

Liečba gastrického vredu

Jedna tableta Pantoprazolu Sandoz 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšiť na 2 tablety Pantoprazolu Sandoz 40 mg denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Na liečbu gastrických vredov sa zvyčajne vyžadujú 4 týždne. Ak to nepostačuje, k zahojeniu zvyčajne dôjde do ďalších 4 týždňov.

Liečba duodenálneho vredu

Jedna tableta Pantoprazolu Sandoz 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšiť na 2 tablety Pantoprazolu Sandoz 40 mg denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Duodenálne vredy sa väčšinou zahoja do 2 týždňov. Ak 2-týždňová liečba nepostačuje, k zahojeniu zvyčajne dôjde do ďalších 2 týždňov.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy spojené s hypersekréciou

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov spojených s hypersekréciou majú pacienti začať liečbu dennou dávkou 80 mg (2 tablety Pantoprazolu Sandoz 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 spojených s hypersekréciou nie je limitovaná, má sa prispôbiť klinickým potrebám.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa Pantoprazol Sandoz 40 mg nesmie použiť v rámci kombinovanej liečby na eradikáciu *H. pylori*, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti Pantoprazolu Sandoz 40 mg v kombinovanej liečbe u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa nemajú rozhrýzať alebo lámať a majú sa prehltnúť celé s vodou 1 hodinu pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

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

Kombinovaná liečba

Pri kombinovanej liečbe sa majú vziať do úvahy súhrny charakteristických vlastností príslušných liekov.

Gastrická malignita

Symptomatická odpoveď na pantoprazol môže maskovať príznaky gastrickej malignity a môže spôsobiť oneskorené stanovenie diagnózy. Ak sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. významné neúmyselné zníženie telesnej hmotnosti, opakované vracanie, sťažené prehĺtanie, hemateméza, anémia alebo meléna) a pri podozrení na žalúdočný vred alebo jeho diagnostikovaní sa má vylúčiť malignita.

Ak príznaky pretrvávajú napriek primeranej liečbe, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia.

Súbežné podávanie s inhibítormi HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia závisí od kyslého pH žalúdka, napr. atazanavirom, sa neodporúča z dôvodu 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 spojenými s hypersekenciou, vyžadujúcimi dlhodobú liečbu, znižovať absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamínu) z dôvodu hypo- alebo achlorhydrie. Toto je potrebné vziať do úvahy u pacientov so zníženou zásobou tohto vitamínu v tele alebo u pacientov s rizikovými faktormi, ktoré znižujú absorpciu vitamínu B₁₂ počas dlhodobej liečby, alebo ak sa pozorujú príslušné klinické príznaky.

Dlhodobá liečba

Počas dlhodobej liečby, hlavne keď presahuje 1 rok, je potrebné pacientov pravidelne kontrolovať.

Gastrointestinálne infekcie spôsobené baktériami

Liečba Pantoprazolom Sandoz 40 mg môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika vzniku infekcií v gastrointestinálnom trakte vyvolaných baktériami ako je *Salmonella* a *Campylobacter*, alebo *C. difficile*.

Dá sa predpokladať, že pantoprazol, rovnako ako všetky inhibítory protónovej pumpy, môže zvýšiť počet baktérií, ktoré sa normálne nachádzajú v hornej časti gastrointestinálneho traktu.

Hypomagneziémia

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (IPP), ako je pantoprazol, najmenej tri mesiace a vo väčšine prípadov rok, sa zriedkavo hlásila závažná hypomagneziémia.

Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako únava, tetánia, delírium, kŕče, závrat a ventrikulárna arytmia, ale na začiatku nemusia byť pozorovateľné a môžu sa prehliadnuť.

Hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagneziémia (a hypokalcémia a/alebo hypokaliémia spojená s hypomagneziémiou) upravila po doplnení horčíka a prerušení podávania IPP.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú inhibítory protónovej pumpy s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká) majú lekári zvážiť meranie hladín horčíka pred liečbou inhibítormi protónovej pumpy a pravidelne počas liečby.

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, predovšetkým u starších pacientov alebo pri výskyte iných známych rizikových faktorov. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomeniny o 10–40 %. Časť tohto zvýšenia môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť pod lekárskej dohľadom podľa súčasných klinických požiadaviek a majú mať zabezpečený adekvátny príjem vitamínu D a vápnika.

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

V súvislosti s používaním pantoprazolu boli s neznámou frekvenciou 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 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Pri predpísaní lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa objavia prejavy a príznaky, ktoré naznačujú tieto reakcie, pantoprazol sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

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

Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie pantoprazolu. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom 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 Pantoprazolom Sandoz 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 inhibítorom protónovej pumpy.

Pantoprazol Sandoz 40 mg obsahuje farbivo a sodík

Tento liek obsahuje azofarbivo hliníkový lak ponceau 4R (E 124), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetika liekov, ktorých absorpcia závisí od pH

Vzhľadom na výraznú a dlhotrvajúcu inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvňovať absorpciu iných liekov, pre ktoré je pH žalúdka dôležitým faktorom biologickej dostupnosti, napr. niektorých azolových antimykotík ako ketokonazol, itraconazol, posakonazol a iných liečiv ako erlotinib.

Inhibítory HIV proteázy

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia závisí od kyslého pH žalúdka, napr. atazanavirom, sa neodporúča z dôvodu výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia inhibítorov HIV proteázy s inhibítormi protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Denná dávka pantoprazolu 20 mg sa nemá presiahnuť. Môže byť potrebné upraviť dávky inhibítora HIV proteázy.

Kumarínové angikoagulanciá (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu ani INR (medzinárodný normalizovaný pomer, International Normalised Ratio). Existujú však hlásenia o zvýšenom INR a protrombínovom čase u pacientov užívajúcich inhibítory protónovej pumpy súbežne s warfarínom alebo fenprokumónom. Zvýšenie INR a protrombínového času môže viesť k nezvyčajnému krvácaniu a aj k smrti. Pacientov liečených pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom môže byť potrebné sledovať z dôvodu zvýšenia INR a protrombínového času.

Metotrexát

Pri súbežnom podávaní vysokých dávok metotrexátu (napr. 300 mg) a inhibítorov protónovej pumpy boli u niektorých pacientov hlásené zvýšené hladiny metotrexátu. U pacientov, ktorí sú liečení vysokými dávkami metotrexátu, napríklad na rakovinu a psoriázu, sa má zvážiť prechodné prerušenie užívania pantoprazolu.

Iné interakčné štúdie

Pantoprazol sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia prostredníctvom CYP2C19, iné metabolické cesty zahŕňajú oxidáciu prostredníctvom CYP3A4.

V interakčných štúdiách s inými liekmi metabolizovanými týmito cestami ako karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol sa nezaznamenali žiadne klinicky významné interakcie.

Interakciu pantoprazolu s inými liekmi alebo zlúčeninami, ktoré sú metabolizované tým istým enzýmovým systémom, nie je možné vylúčiť.

Výsledky interakčných štúdií preukázali, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus liečiv metabolizovaných prostredníctvom CYP1A2 (ako kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako piroxikam, diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako metoprolol), CYP2E1 (ako etanol), ani neovplyvňuje absorpciu digoxínu súvisiacu s p-glykoproteínom.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Interakčné štúdie sa uskutočnili aj pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie.

Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19

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

Induktory enzýmov, ktoré majú vplyv na CYP2C19 a CYP3A4, ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môžu znížiť plazmatické koncentrácie inhibítorov protónovej pumpy, ktoré sú metabolizované týmito enzýmovými systémami.

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 zväziť použitie alternatívnej potvrdzovacej metódy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Priemerné množstvo údajov u gravidných žien (300-1000 pôrodov) nenaznačuje žiadne malformácie, na fetoneonatólnu toxicitu Pantoprazolu Sandoz 40 mg.

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

Ako preventívne opatrenie sa odporúča nepoužívať Pantoprazol Sandoz 40 mg počas gravidity.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali, že pantoprazol sa vylučuje do materského mlieka. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do ľudského materského mlieka, ale bolo hlásené vylučovanie do ľudského materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Preto sa má pri rozhodnutí o ukončení dojčenia alebo ukončení/prerušení liečby Pantoprazolom Sandoz 40 mg vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby týmto liekom pre ženu.

Fertilita

Nebol nájdený žiadny dôkaz zníženej fertility po podaní pantoprazolu v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pantoprazol Sandoz 40 mg nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Môžu sa objaviť nežiaduce účinky ako závraty a poruchy zraku (pozri časť 4.8). Ak sa objavia, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt nežiaducich účinkov sa dá očakávať asi u 5 % pacientov.

V nasledujúcej tabuľke sú nežiaduce účinky, ktoré sa zaznamenali pri užívaní pantoprazolu, zoradené podľa nasledujúcej klasifikácie 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 (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

U všetkých nežiaducich účinkov, ktoré sa zaznamenali po uvedení lieku na trh, nie je možné aplikovať žiadnu z frekvencií výskytu nežiaducich účinkov a preto sa uvádzajú s frekvenciou „neznáme“.

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

Tabuľka č.1: Nežiaduce účinky pantoprazolu pozorované v klinických štúdiách 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, pancytopenia	
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			Hyperlipidémia a zvýšené hladiny lipidov (triglyceridov, cholesterolu), zmeny telesnej hmotnosti		Hyponatriémia, hypomagneziémia (pozri časť 4.4), hypokalciémia ¹ , hypokaliémia ¹
Psychické poruchy		Poruchy spánku	Depresia (a všetky druhy zhoršenia)	Dezorientácia (a všetky druhy zhoršenia)	Halucinácie, zmätenosť (najmä u pacientov s predispozíciou, ako aj zhoršenie týchto príznakov, ak už existovali)
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty	Poruchy vnímania chuti		Parestézia
Poruchy oka			Poruchy zraku/rozmazané videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Glandulárne polypy fundu (benígne)	Hnačka, pocit na vracanie/vracanie, distenzia a nafúknutie brucha, zápcha, suchosť			Mikroskopická kolitída

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
		v ústach, bolesť brucha a diskomfort			
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transamináz, γ -GT)	Zvýšená hladina bilirubínu		Hepatocelulárne poškodenie, žltacka, hepatocelulárne zlyhávajúce
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka/exantém/výsyp, pruritus	Urtikária, angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm (TEN), multiformný erytém, fotosenzitivita, subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4), lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
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 močových ciest					Tubulointerstiálna nefritída (TIN) (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomas-tia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste		Asténia, únava a malátnosť	Zvýšenie telesnej		

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
podania			teploty, periférny edém		

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

² Svalové kŕče ako dôsledok poruchy 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 príznaky predávkovania u ľudí.

Systémová expozícia po podaní dávky do 240 mg intravenózne počas 2 minút bola dobre tolerovaná. Pantoprazol sa vo veľkej miere viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.

V prípade predávkovania s klinickými príznakmi intoxikácie neexistujú, s výnimkou symptomatickej a podpornej liečby, žiadne špecifické terapeutické odporúčania.

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 inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku špecifickou bloádou protónových púmp parietálnych buniek.

Pantoprazol sa v kyslom prostredí parietálnych buniek mení na svoju aktívnu formu, kde inhibuje enzým H^+/K^+-ATP -ázu, t. j. posledný stupeň produkcie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí od dávky a pôsobí na bazálnu aj stimulovanú sekréciu. U väčšiny pacientov sa dosiahne ústup príznakov do 2 týždňov. Rovnako ako u iných inhibítorov protónovej pumpy (proton pump inhibitors, PPI) a inhibítorov H_2 -receptorov, aj liečba pantoprazolom znižuje kyslosť v žalúdku, čím sa úmerne k zníženiu kyslosti zvyšuje hladina gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Pantoprazol sa viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, preto môže inhibovať sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký pri podávaní lieku perorálne alebo intravenózne.

Farmakodynamické účinky

Hladiny gastrínu nalačno sa po podaní pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom použití vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu referenčného rozpätia. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu väčšinou zdvojnásobuje. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba v ojedinelých prípadoch. Dôsledkom toho sa v menšom počte prípadov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredne závažné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (specific endocrine cells, ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa však tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, zistených pri pokusoch na zvieratách (časť 5.3), u ľudí nepozorovala.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu 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 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.

Podľa výsledkov štúdií na zvieratách nemožno úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom presahujúcej 1 rok na endokrinné parametre štítnej žľazy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pantoprazol sa rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne už po jednorazovej perorálnej dávke 40 mg. Maximálna koncentrácia v sére v rozmedzí približne 2 – 3 µg/ml sa dosiahla približne 2,5 hodiny po podaní a tieto hodnoty zostávajú po opakovanom podávaní konštantné.

Farmakokinetika sa po jednorazovom alebo opakovanom podaní nemení. V rozmedzí dávok od 10 do 80 mg zostáva kinetika pantoprazolu v plazme lineárna po perorálnom aj po intravenóznom podaní. Zistilo sa, že absolútna biologická dostupnosť z tablety je okolo 77 %. Súbežný príjem jedla nemá žiaden vplyv na AUC, maximálnu koncentráciu v sére, a teda ani na biologickú dostupnosť. Súbežný príjem jedla zvyšuje variabilitu celkového času absorpcie liečiva.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Liečivo sa takmer výlučne metabolizuje v pečeni. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 s následnou sulfátovou konjugáciou, iná metabolická cesta zahŕňa oxidáciu prostredníctvom CYP3A4.

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens okolo 0,1 l/h/kg. Zaznamenalo sa niekoľko prípadov jedincov s oneskorenou elimináciou. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek eliminačný polčas nekoreluje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Eliminácia obličkami predstavuje hlavnú cestu exkrécie (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 h) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné populácie

Pomalí metabolizátori

Približne 3 % európskej populácie má nedostatok funkčného enzýmu CYP2C19, preto sa nazývajú pomalí metabolizátori. U týchto jedincov metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu bola stredná plocha pod krivkou vyjadrujúcou vzťah plazmatická koncentrácia – čas približne 6-násobne vyššia u pomalých metabolizátorov ako u jedincov s funkčným enzýmom CYP2C19 (rýchli metabolizátori). Stredná 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 nie je potrebná redukcia dávky (vrátane dialyzovaných pacientov). Tak ako u zdravých jedincov, je polčas pantoprazolu krátky. Len veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2 – 3 h), exkrécia je relatívne rýchla 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 h a hodnoty AUC sa zvyšujú 5 – 7-násobne, maximálna koncentrácia v sére sa v porovnaní so zdravými jedincami zvyšuje 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 dávky 20 mg alebo 40 mg pantoprazolu deťom vo veku 5 – 16 rokov boli hodnoty AUC a $C_{\max}$ v rozmedzí zodpovedajúcim hodnotám u dospelých.

Po podaní jednorazových intravenózných dávok 0,8 alebo 1,6 mg pantoprazolu/kg deťom vo veku 2 – 16 rokov sa nezistil významný vzťah 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 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 neoplazmy. Okrem toho sa u potkanov zaznamenali papilómy zo skvamóznych buniek v oblasti ústia pažeráka.

Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov pôsobením substituovaných benzimidazolov sa dôkladne preskúmal a dovoľuje vysloviť záver, že ide o sekundárnu reakciu na veľmi zvýšené 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 samičiek myši, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej miery metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov, ktorým sa podali najvyššie dávky (200 mg/kg). Výskyt týchto neoplaziem 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 na potkanoch navrhutej na vyhodnotenie vývoja kostí sa prejavy toxicity u mláďat (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, znížený priemerný nárast telesnej hmotnosti a znížený rast kostí) pozorovali pri expozíciách ($C_{\max}$) približne 2-krát vyšších ako sú ľudské klinické expozície. Na konci fázy zotavenia boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a po období zotavenia bez lieku mali telesné hmotnosti tiež tendenciu byť reverzibilné. Zvýšená mortalita sa hlásila 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 nie je známy. Pri predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdii na potkanoch s mierne nižšími dávkami sa pri dávke 3 mg/kg nenašli žiadne nežiaduce účinky v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdii.

Štúdie nepreukázali dôkaz o zhoršenej plodnosti alebo o teratogénnych účinkoch.

U potkanov sa skúmal prestup pantoprazolu placentou, 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

stearát vápenatý
mikrokryštalická celulóza
krospovidón (typ A)
hyprolóza (typ EXF)
bezvodý uhličitan sodný
bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal
hypromelóza
žltý oxid železitý (E 172)
makrogol 400
kyselina metakrylová s etylakrylátom 1:1, kopolymér
polysorbát 80
hliníkový lak ponceau 4R (E 124)
hliníkový lak chinolínovej žltej (E 104)
laurylsíran sodný
oxid titaničitý (E 171)
trietyl-citrát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6 mesiacov po prvom otvorení HDPE fľaše

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/OPA/Alu/PVC blister: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56 x 1, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 140, 168 tabliet.

HDPE fľaša s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s vloženým vysúšadlom alebo s integrovaným vysúšadlom: 14, 28, 56, 98, 100, 105, 250, 500 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0261/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júl 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. júl 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025