

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CONTROLOC 40 mg
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 40 mg pantoprazolu (ako seskvihydrát sodný).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentné tablety (tableta).

Žlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane potlač hnedým atramentom „P40“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CONTROLOC 40 mg je indikovaný u dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov na:

- Refluxnú ezofagitídu.

CONTROLOC 40 mg je indikovaný u dospelých na:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov

Refluxná ezofagitída

Jedna tableta CONTROLOCU 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety CONTROLOCU 40 mg denne), zvlášť keď pacient neodpovedá na inú liečbu. Na liečbu refluxnej ezofagitídy je zvyčajne potrebná 4-týždňová liečba. Pokiaľ sa nedosiahne zlepšenie, zahojenie sa zvyčajne dosiahne do 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 môže dosiahnuť v kombinovanej liečbe. 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 rezistencie sa odporúčajú nasledujúce kombinácie na eradikáciu *H. pylori*:

- a) 2x denne 1 tableta CONTROLOCU 40 mg
+ 2x denne 1000 mg amoxicilínu
+ 2x denne 500 mg klaritromycínu
- b) 2x denne 1 tableta CONTROLOCU 40 mg
+ 2x denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)
+ 2x denne 250 – 500 mg klaritromycínu
- c) 2x denne 1 tableta CONTROLOCU 40 mg
+ 2x denne 1000 mg amoxicilínu
+ 2x denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)

Pri kombinovanej liečbe na eradikáciu infekcie *H. pylori* sa druhá tableta CONTROLOCU 40 mg má 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 potrebné ešte zahojenie vredov indikovaná je ďalšia liečba pantoprazolom podľa odporúčaní na liečbu dvanástnikovými a žalúdočnými vredmi.

Ak kombinovaná liečba nie je voľbou, napr. výsledky testu na *H. pylori* sú negatívne, odporúča sa nasledovná schéma pre monoterapiu liekom CONTROLOC 40 mg:

Liečba žalúdočného vredu

Jedna tableta CONTROLOCU 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety CONTROLOCU 40 mg denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Na liečbu žalúdočného vredu sú zvyčajne potrebné 4 týždne. Ak to nie je dostatočné, vtedy sa zvyčajne zahoja do ďalších 4 týždňov.

Liečba dvanástnikového vredu

Jedna tableta CONTROLOCU 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety CONTROLOCU 40 mg denne), zvlášť keď pacient neodpovedal na inú liečbu. Dvanástnikové vtedy sa väčšinou zahoja do 2 týždňov. Ak 2-týždňová liečba nie je dostatočná, vtedy sa vo väčšine prípadov zahoja do ďalších 2 týždňov.

Zollingerov-Ellisonov syndróm a iné patologické stavy s hypersekréciou žalúdočnej kyseliny

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov s hypersekréciou sa odporúča začať liečbu dennou dávkou 80 mg (2 tablety CONTROLOCU 40 mg). Dávka sa potom môže upravovať 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. Dočasné zvýšenie dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale táto dávka sa nemá aplikovať dlhšie, ako je to potrebné pre adekvátnu kontrolu kyseliny.

Trvanie liečby Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických hypersekrečných stavov nie je limitované, má sa prispôbiť klinickým potrebám.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

CONTROLOC 40 mg sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov, vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti lieku v tejto vekovej kategórii (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa nemajú žuvať ani drviť a majú byť prehltnuté minimálne 1 hodinu pred jedlom s dostatočným množstvom vody.

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

Pacientom so závažným poškodením pečene by sa mali počas liečby pantoprazolom pravidelne monitorovať pečeňové enzýmy, hlavne pri dlhodobej liečbe. Ak hladina pečeňových enzýmov stúpne liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.2).

Kombinovaná liečba

Pri kombinovanej liečbe treba 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. Keď sa objaví akýkoľvek varovný príznak (napr. výrazné, neúmyselné zníženie telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, vracanie krvi, anémia alebo krv v stolici) a je podozrenie na žalúdočný vred alebo je diagnostikovaný, má sa vylúčiť malignita.

Pokiaľ príznaky pretrvávajú napriek adekvátnej liečbe, musí sa zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteáz

Neodporúča sa súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia je závislá na kyslom pH žalúdka, ako je atazanavir, kvôli výrazne zníženej biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

Vplyv na absorpciu vitamínu B₁₂

Pantoprazol, rovnako ako všetky inhibítory protónovej pumpy, môže u pacientov s Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom a inými patologickými hypersekreторickými stavmi vyžadujúcimi dlhodobú liečbu znížiť absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamín) kvôli hypo- alebo achlórhydrii. Potrebné je to vziať do úvahy u pacientov so zníženou zásobou vitamínu B₁₂ v tele alebo u pacientov s rizikovými faktormi, ktoré znižujú absorpciu vitamínu B₁₂ počas dlhobej liečby, alebo ak sa pozorujú príslušné klinické príznaky.

Dlhodobá liečba

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

Gastrointestinálne infekcie zapríčinené baktériami

Liečba CONTROLOCOM 40 mg môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií vyvolaných baktériami ako je *Salmonella*, *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

Hypomagneziémia

Ťažká hypomagneziémia bola zriedkavo hlásená u pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, užívaných najmenej tri mesiace, a vo väčšine prípadov jeden rok. Závažné príznaky hypomagneziémie, ako sú únava, tetania, delírium, kŕče, závraty a komorová arytmia sa objavujú nepozorovane a preto môžu byť z tohto dôvodu ľahko prehliadnuté. Hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov po prerušení liečby s PPI a po následnej náhradnej liečbe horčíkom nastalo zlepšenie stavu hypomagneziémie (a hypomagneziémie spojenej s hypokalcémiou a/alebo hypokaliémiou).

Zdravotnícki pracovníci by mali zvážiť meranie hladín horčíka ešte pred aj počas liečby s PPI, u pacientov, u ktorých sa predpokladá terapia na dlhšiu dobu alebo u pacientov, ktorí užívajú PPI s liekmi ako digoxín, alebo s inými liekmi (napr. diuretiká), ktoré tiež môžu spôsobiť hypomagneziémiu.

Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy, zvlášť ak sa používajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu zvýšiť riziko zlomenín bedrového kĺbu, zápästia a chrbtice prevažne u starších pacientov alebo v prítomnosti iných známych rizikových faktorov. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko fraktúry o 10-40%. Niektoré z tohto nárastu môžu byť spôsobené inými rizikovými faktormi. Pacientom s osteoporózou by mala byť poskytovaná starostlivosť v súlade s platnými klinickými smernicami a mali by mať zabezpečený dostatočný prísun 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 (*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 zvážiť alternatívnu liečbu.

Subakútny kožný lupus erythromatosus (SCLE)

Inhibítory protónovej pumpy sú spojené so zriedkavým výskytom prípadov SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, a to najmä na miestach kože vystavených slnku, a ak je tento výskyt sprevádzaný artralgiou, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť ukončenie liečby CONTROLOCOM 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 CONTROLOCOM 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.

CONTROLOC 40 mg obsahuje sodík.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s farmakokinetikou absorpcie závislej na pH

Z dôvodu silnej a dlhotrvajúcej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvniť vstrebávanie liekov, u ktorých je hodnota žalúdočného pH dôležitou podmienkou biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, napr. u niektorých azolových antimykotík, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol alebo u iných liečiv ako je erlotinib.

Inhibítory HIV proteáz

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteáz, ktorých absorpcia závisí od pH žalúdočných kyselín, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4).

Ak sa kombinácia inhibítorov HIV proteáz s inhibítormi protónovej pumpy považuje za nevyhnutnú, odporúča sa dôsledné klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Nesmie sa presiahnuť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Nutná môže byť úprava dávkovania inhibítorov HIV proteáz.

Antikoagulanciá kumarínového typu (fenprokumón alebo warfarín)

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvňuje farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu alebo hodnotu INR. Avšak, boli hlásené zvýšené hodnoty INR/protrombínového času u pacientov súbežne užívajúcich inhibítory protónovej pumpy s warfarínom alebo fenprokumónom. Zvýšená hodnota INR/protrombínového času môže viesť k zvýšenému krvácaniu, dokonca až k smrti. Preto pacienti liečení pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom majú byť sledovaní kvôli riziku zvýšenia hodnoty INR/protrombínového času.

Metotrexát

Pri súbežnom užívaní vysokých dávok metotrexátu (napr. 300 mg) a inhibítorov protónovej pumpy bolo zaznamenané zvýšenie hladiny metotrexátu u niektorých pacientov. Preto v prípadoch, kde sa používajú vysoké dávky metotrexátu, napríklad pri liečbe rakoviny a psoriázy, môže byť potrebné dočasné vysadenie pantoprazolu.

Štúdie iných interakcií

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 inými liekmi metabolizovanými týmito cestami, ako je karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín, a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol, sa však nezistili žiadne klinicky významné interakcie.

Interakcie pantoprazolu s inými liekmi alebo zložkami liekov, ktoré sa metabolizujú rovnakými systémami enzýmov, nie sú vylúčené.

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

U ľudí sa vykonali aj štúdie kinetiky interakcií pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilin). Žiadne klinicky významné interakcie sa nezistili.

Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19

Inhibitory CYP2C19, ako je napr. fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. Môže byť zväžené zníženie dávky u pacientov liečených dlhodobo vysokými dávkami pantoprazolu, alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Induktory enzýmov 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 hlásenia falošne pozitívnych výsledkov pri niektorých skriningových testoch moču na tetrahydrokanabinol (THC). Na overenie pozitívnych výsledkov sa má zväžiť použitie alternatívnej potvrdzovacej metódy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Priemerné množstvo údajov od gravidných žien (medzi 300 – 1000 výsledkov od tehotných žien) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo fetu/novorodeneckú toxicitu pantoprazolu.

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

Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu CONTROLOCU 40 mg v tehotenstve.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. Nie sú 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, pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/zdržaní sa liečby CONTROLOCOM 40 mg je nutné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby týmto liekom pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa neobjavil žiadny dôkaz o narušenej fertilitate po podaní pantoprazolu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

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

Vyskytnúť sa môžu nežiaduce reakcie ako závraty a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Za týchto podmienok pacienti nemajú viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

V tabuľke sú zaznamenané nežiaduce účinky 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).

U všetkých nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané po uvedení na trh nie je možné aplikovať frekvenciu výskytu, preto sa uvádzajú ako „neznáma frekvencia“.

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

Tabuľka1. Nežiaduce účinky pantoprazolu zaznamenané v klinických štúdiách a po uvedení 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			precitlivosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperlipidémie a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy a cholesterol); zmeny hmotnosti		hyponatriémia; hypomagneziémia (pozri časť 4.4); hypokalciémia ⁽¹⁾ ; hypokaliémia ⁽¹⁾
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresie (a všetky agravácie)	dezorientácia (a všetky agravácie)	halucinácie; zmätenosť (zvlášť u predisponova-

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
					ných pacientov, ako aj agravácia 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; svrbenie	žihľavka; angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm; Leyllov 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		zlomenina bedrového	bolesť kĺbov; bolesť svalov		svalové kŕče ⁽²⁾

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
a spojového tkaniva		kĺbu, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)			
Poruchy obličiek a močových ciest					Tubulointersticiálna 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)

²Svalové kŕče v dôsledku poruchy elektrolytov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.](#)

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania u ľudí nie sú známe.

Systémové podanie až do 240 mg aplikované intravenózne dlhšie ako 2 minúty bolo dobre tolerované. Pantoprazol sa vo veľkom rozsahu viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.

Pri predávkovaní s klinickými príznakmi intoxikácie sa postupuje spôsobom obvyklým pri liečbe intoxikácií, nie sú odporúčené žiadne špecifické terapeutické postupy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory protónovej pumpy, inhibítory protónovej pumpy.

ATC skupina: A02BC02

Mechanizmus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, ktorý inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku špecifickým blokováním protónovej pumpy parietálnych buniek.

Pantoprazol konvertuje na aktívnu formu v kyslom prostredí v parietálnych bunkách, kde inhibuje enzým H^+ , K^+ -ATPázu, 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 symptómov v priebehu 2 týždňov. Rovnako ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a H_2 receptorov, liečba pantoprazolom má za následok redukciu kyslej žalúdočnej sekrécie v žalúdku a úmerne s redukciou kyslosti vzostup hladiny gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Pretože pantoprazol sa viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže ovplyvniť 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 aplikácii pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom užívaní väčšinou neprekračujú referenčnú hornú hranicu. Počas dlhodobej liečby sa hladina gastrínu väčšinou zdvojnásobuje. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje iba ojedinelo. Dôsledkom toho možno zaznamenať mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku u menšieho počtu pacientov počas dlhodobej liečby (jednoduchá adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa dlhodobých štúdií sa tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sú popísané v štúdiách na zvieratách u ľudí nezistila (časť 5.3).

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

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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pantoprazol sa rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne už po podaní jednorazovej perorálnej dávky 40 mg. Maximálna koncentrácia v sére 2 – 3 $\mu\text{g/ml}$ sa dosiahla 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. Súbežný príjem potravy má vplyv len na variabilitu času vstrebávania.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Liečivo sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia CYP2C1 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 je niekoľko prípadov 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 h) nie je dlhší ako polčas pantoprazolu.

Osobitné skupiny pacientov

Pomalí metabolizéri

Približne 3 % európskej populácie nemá funkčný CYP2C19 enzým, preto sa nazývajú pomaly metabolizujúci. 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 pomaly metabolizujúcich ako u jedincov s funkčným CYP2C19 enzýmom (extenzívne metabolizujúci). Stredná maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia o približne 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek nie je potrebná redukcia dávkovania (vrátane dialyzovaných pacientov). Tak ako u zdravých pacientov je polčas pantoprazolu 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 – 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 aplikácii jednorazovej 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 aplikácii jednorazovej i.v. 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, genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dvojročných štúdiách kancerogenity na potkanoch sa našli neuroendokrinné neoplazmy. Okrem toho boli v jednej štúdií zaznamenané šupinaté bunkové papilómy v oblasti ústia pažeráka potkanov.

Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov substituovaných benzimidazolmi sa dôkladne preskúmal, dovoľuje 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 (iba v jednej štúdii na potkanoch) a u myších samičiek, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej rýchlosti metabolizácie pantoprazolu v pečeni.

Nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov užívajúcich najvyššie dávky (200 mg/kg) v jednej dvojročnej štúdii. 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 vedľajšie účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdii na potkanoch navrhutej na vyhodnotenie vývoja kostí sa prejavy toxicity 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 je nejasný. Pri predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdii na potkanoch s mierne nižšími dávkami sa pri dávke 3 mg/kg nezistili žiadne nežiaduce účinky v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdii.

Štúdie nepreukázali zhoršenie plodnosti alebo teratogénne účinky.

Penetrácia pantoprazolu do placenty, sa skúmala 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

uhličitan sodný bezvodý
manitol (E421)
krospovidón
povidón K90
kalciumstearát

Obalová vrstva

hyprolóza
povidón K25
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)
kopolymér kyseliny metakrylovej a metakrylátu 1:1
polysorbát 80
nátrium laurylsulfát
trietylitrát

Potlačový atrament

šelak

červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistrové balenie

3 roky

Fľašky

Neotvorená: 3 roky

Po prvom otvorení: 100 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie: fľaše (HDPE fľaša s LDPE skrutkovým uzáverom), a blistre (ALU/ALU blistre so spevneným kartónovým obalom, ALU/ALU blistre bez spevneného kartónového obalu) obsahujúce:

7 gastrorezistentných tabliet
10 gastrorezistentných tabliet
14 gastrorezistentných tabliet
15 gastrorezistentných tabliet
24 gastrorezistentných tabliet
28 gastrorezistentných tabliet
30 gastrorezistentných tabliet
48 gastrorezistentných tabliet
49 gastrorezistentných tabliet
56 gastrorezistentných tabliet
60 gastrorezistentných tabliet
84 gastrorezistentných tabliet
90 gastrorezistentných tabliet
98 gastrorezistentných tabliet
98 (2x49) gastrorezistentných tabliet
100 gastrorezistentných tabliet

Nemocničné balenie: 50 gastrorezistentných tabliet
90 gastrorezistentných tabliet
100 gastrorezistentných tabliet
140 gastrorezistentných tabliet
140 (10x14) gastrorezistentných tabliet
150 (10x15) gastrorezistentných tabliet
700 (5x140) gastrorezistentných tabliet

Blister (ALU/ALU blister) bez kartónového spevnenia.

Blister (ALU/ALU blister) s kartónovým spevnením (blister v tvare peňaženky).

7 gastrorezistentných tabliet
10 gastrorezistentných tabliet
14 gastrorezistentných tabliet
15 gastrorezistentných tabliet
24 gastrorezistentných tabliet
28 gastrorezistentných tabliet
30 gastrorezistentných tabliet
48 gastrorezistentných tabliet
49 gastrorezistentných tabliet
56 gastrorezistentných tabliet
60 gastrorezistentných tabliet
84 gastrorezistentných tabliet
90 gastrorezistentných tabliet
98 gastrorezistentných tabliet
98 (2x49) gastrorezistentných tabliet
100 gastrorezistentných tabliet
112 gastrorezistentných tabliet
168 gastrorezistentných tabliet

Nemocničné balenie: 50 gastrorezistentných tabliet
90 gastrorezistentných tabliet
100 gastrorezistentných tabliet
140 gastrorezistentných tabliet
50 (50x1) gastrorezistentných tabliet
140 (10x14) gastrorezistentných tabliet
150 (10x15) gastrorezistentných tabliet
500 gastrorezistentných tabliet
700 (5x140) gastrorezistentných tabliet

Na trh nemusia 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 REGISTRÁCI

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str.2
D-78467 Konstanz
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0486/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. september 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. máj 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.emea.europa.eu/>.