

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pantoprazol Krka 40 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna gastrorezistentná tableta obsahuje 40 mg pantoprazolu (ako seskvihydrát sodnej soli pantoprazolu).

Pomocná látka so známym účinkom:

- sorbitol (E420): 36 mg/tableta

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta.

Svetlo hnedasto-žltá, oválna, mierna bikonvexna tableta.

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 terapiou antibiotikami u pacientov s vredmi vyvolanými *H. pylori*.
- Vred žalúdka a dvanástnika.
- 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 Krka 40 mg denne. V individuálnych prípadoch sa dávka môže zdvojnásobiť (zvýšenie na 2 tablety Pantoprazolu Krka 40 mg denne), zvlášť ak pacient neodpovedá na inú liečbu. Na liečbu refluxnej ezofagitídy je zvyčajne potrebná štvortýždňová liečba. Pokiaľ sa nedosiahne zlepšenie, k vyličeniu zvyčajne dochádza do ďalších 4 týždňov.

Dospelí

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

U *H. pylori* pozitívnych pacientov so žalúdočnými a dvanástnikovými vredmi sa eradikácia mikroorganizmov môže dosiahnuť v kombinovanej liečbe. Do úvahy sa majú zobrať aj oficiálne miestne 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 Pantoprazolu Krka 40 mg
+ 2-krát denne 1 000 mg amoxicilínu
+ 2-krát denne 500 mg klaritromycínu
- b) 2x denne 1 tableta Pantoprazolu Krka 40 mg
+ 2-krát denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)
+ 2-krát denne 250 – 500 mg klaritromycínu
- c) 2x denne 1 tableta Pantoprazolu Krka 40 mg
+ 2-krát denne 1 000 mg amoxicilínu
+ 2-krát denne 400 – 500 mg metronidazolu (alebo 500 mg tinidazolu)

Pri kombinovanej liečbe na eradikáciu infekcie *H. pylori* sa má druhá tableta Pantoprazolu Krka 40 mg užiť 1 hodinu pred večerným jedlom. Kombinovaná liečba trvá zvyčajne 7 dní a môže sa predĺžiť o ďalších 7 dní na celkovú dĺžku liečby až do dvoch týždňov. Ak je potrebné aj zahojenie vredov, indikovaná je ďalšia liečba pantoprazolom podľa odporúčaní na liečbu dvanástnikových a žalúdočných vredov.

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

Liečba žalúdočného vredu

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

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

Pri dlhodobej liečbe Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov spojených s hypersekréciou sa odporúča začať liečbu dennou dávkou 80 mg (2 tablety Pantoprazolu Krka 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 tvorby kyseliny. Dĺžka liečby Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a iných patologických stavov hypersekrécie nie je limitovaná, má sa prispôbiť klinickému stavu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U starších ľudí nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nemá denná dávka prekročiť 20 mg pantoprazolu (jedna tableta 20 mg pantoprazolu). Pantoprazol Krka 40 mg sa nesmie použiť na kombinovanú liečbu

na eradikáciu *H. pylori* u pacientov so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou pečene, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti v kombinovanej liečbe Pantoprazolom Krka 40 mg u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávku. Pantoprazol Krka 40 mg sa nesmie použiť na kombinovanú liečbu na eradikáciu *H. pylori* u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti v kombinovanej liečbe Pantoprazolom Krka 40 mg u týchto pacientov.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 12 rokov

Pantoprazol Krka sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu.

Spôsob podávania

Tablety sa nemajú rozhrýzať alebo drviť, majú sa prehltnúť celé s tekutinou 1 hodinu pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly, sorbitol 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 v priebehu liečby pantoprazolom majú pravidelne monitorovať hladiny pečenevých enzýmov, najmä pri dlhodobej liečbe. Ak sa hladiny pečenevých enzýmov zvýšia, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.2).

Kombinovaná liečba

Pri kombinovanej liečbe treba vziať do úvahy súhrn charakteristických vlastností použitých liekov.

Žalúdočná malignita

Symptomatická odpoveď organizmu na pantoprazol môže maskovať príznaky žalúdočnej malignity a môže oddialiť stanovenie diagnózy. Ak 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 lieky blokujúce žalúdočnú kyselinu, môže u pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom a inými patologickými hypersekreторickými stavmi vyžadujúcimi dlhodobú liečbu, znížiť absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamín) kvôli hypo- alebo achlorhydrii. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov so zníženou zásobou vitamínu B₁₂ 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 ak presahuje 1 rok, je potrebné pacientov pravidelne kontrolovať.

Gastrointestinálne infekcie zapríčinené baktériami

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

Hypomagnezémia

Závažná hypomagnezémia bola zriedkavo hlásená u pacientov, liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, užívaných najmenej tri mesiace a vo väčšine prípadov 1 rok. Môžu byť prítomné závažné prejavy hypomagnezémie ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a arytmia komôr, ich nástup môže byť nenápadný a môžu byť prehliadnuté. Hypomagnezémia môže viesť k hypokalcémii a/alebo hypokalémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagnezémia (a hypomagnezémia spojená s hypokalcémiou a/alebo hypokalémiou) napravila po nahradení magnézia a prerušení liečby PPI.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom, alebo liečivami, ktoré môžu spôsobiť hypomagnezému (napr. diuretikami), majú zdravotnícki pracovníci zvážiť meranie hladín magnézia pred začiatkom a pravidelne počas liečby PPI.

Zlomeniny kostí

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a počas veľmi dlhej doby (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedrového kĺbu, zápästia a chrbtice, prevažne u starších osôb alebo ak sú prítomné iné známe rizikové faktory. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomeniny o 10 - 40 %. Časť tohto nárastu môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacientom s rizikom vzniku osteoporózy má byť poskytnutá starostlivosť v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami a majú mať dostatočný prísun vitamínu D a kalcia.

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

Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie Pantoprazolu Krka. 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 Krka 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 Krka 40 mg obsahuje sorbitol a sodík

Tento liek obsahuje 36 mg sorbitolu v jednej tablete.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

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 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, itraconazol, posakonazol alebo u iných liečiv ako je erlotinib.

Inhibítory HIV proteáz

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

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

Antikoagulantia 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, naproxén), CYP2D6 (ako je metoprolol), CYP2E1 (ako je etanol), ani neovplyvňuje absorpciu digoxínu súvisiacu p-glykoproteínom.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Vykonali 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

Inhibítory CYP2C19, ako je napr. fluvoxamín, môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. Môže byť zväžené zníženie dávky u pacientov dlhodobo liečených 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 inhibítorov protónovej pumpy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom týchto enzýmových systémov.

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 Pantoprazol Krka 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 Pantoprazolom Krka 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 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). Za týchto podmienok pacienti nesmú viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

U všetkých nežiaducich účinkov, ktoré boli zaznamenané po uvedení lieku na trh nie je možné aplikovať žiadnu frekvenciu výskytu, preto sa uvádzajú s frekvenciou „neznáme“.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky pantoprazolu z klinických skúšaní a zo skúseností 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			hyperlipidémia a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy a cholesterol), zmeny hmotnosti		hyponatrémia, hypomagnezémia (pozri časť 4.4), hypokalcémia ¹ , hypokalémia ¹
Psychické poruchy		poruchy spánku	depresie (a všetky jej agravácie)	dezorientácia (a všetky jej agravácie)	halucinácie, zmätenosť (najmä u predisponovaných pacientov, ako aj agravácia týchto prejavov, 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, γ -GT)	zvýšenie hladiny bilirubínu		hepatocelulárne poškodenie; žltáčka; hepatocelulárne zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka/exantém/erupcie; svrbenie	žihľavka, angioedém		Stevensov-Johnsonov syndróm,

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
					Lyellov syndróm, multiformný erytém, fotosenzitivita, subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomenina bedrového kĺbu, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)	artralgia, myalgia		svalové kŕče ²
Poruchy obličiek a močových ciest					tubulointersticiálna a nefritída (TIN) (s možnosťou progresie do zlyhania 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 hypokalémia môžu súvisieť s hypomagnezémiou (pozri časť 4.4)

² svalové 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

Príznaky predávkovania u ľudí nie sú známe.

Systémové podanie až do 240 mg aplikované intravenózne dlhšie ako 2 minúty bolo dobre tolerované.

Liečba

Pantoprazol sa vo veľkom rozsahu viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.

Pri predávkovaní s klinickými prejavmi intoxikácie sa postupuje spôsobom obvyklým pri liečbe intoxikácií, nie sú odporúčané 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 inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku špecifickým účinkom na protónové pumpy parietálnych buniek.

Pantoprazol konvertuje na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, 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 kyseliny. U väčšiny pacientov sa dosiahne ústup príznakov v priebehu 2 týždňov. Rovnako ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H_2 receptorov, liečba pantoprazolom má za následok redukciiu kyslosti v žalúdku a úmerne s redukciiou kyslosti vzostup hladiny gastrínu. Vzostup hladiny gastrínu je reverzibilný. Pretože pantoprazol sa viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže inhibovať sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký pri podávaní lieku perorálne alebo intravenózne.

Hladiny gastrínu nalačno sa po aplikácii pantoprazolu zvyšujú. Pri krátkodobom užívaní väčšinou 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 u menšieho počtu pacientov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa tvorba karcinoidných prekurzorov (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 zníženu sekréciu kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdku. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré môžu byť po liečbe inhibítormi protónovej pumpy umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

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

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 zvyšuje len variabilitu oneskorenia času vstrebávania.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens okolo 0,1 l/h/kg. Zaznamenaných je niekoľko prípadov so spomaleným vylučovaním. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek počas 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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná redukcia dávky (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

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

Slabí 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). Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia o približne 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden vplyv na dávkovanie pantoprazolu.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V dvojročných štúdiách kancerogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné neoplazmy. Okrem toho boli v jednej štúdiu zaznamenané papilómy zo skvamóznych buniek v oblasti ústia pažeráka

potkanov. Mechanizmus vedúci k tvorbe gastrických karcinoidov substituovaných benzimidazolmi sa dôkladne preskúmal a 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 a u myších samičiek, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokej miery metabolizácie pantoprazolu v pečeni.

Nepatrné zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov, ktorým boli podané 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 štúdiu na potkanoch navrhutej na vyhodnotenie vývoja kostí sa prejavy toxicity mláďat (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný prírastok telesnej hmotnosti a znížený rast kostí) pozorovali pri expozíciách (C_{max}) približne 2-krát vyšších ako sú klinické expozície u ľudí. Na konci fázy zotavenia, bez užívania lieku, boli kostné parametre podobné u všetkých skupín a tiež telesné hmotnosti mali reverzibilný trend. Zvýšená mortalita bola hlásená 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 štúdiu 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 štúdiu.

Štúdie nepreukázali vplyv na zhoršenie plodnosti alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov, 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:

manitol
krospovidón (typ A, typ B)
uhličitan sodný
sorbitol (E420)
stearát vápenatý

Obalová vrstva:

hypromelóza
povidón (K25)
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý žltý (E172)
propylénglykol
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom
laurylsíran sodný
polysorbát 80
makrogol 6000
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

HDPE obal:

Po prvom otvorení obalu sa má liek spotrebovať do 3 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistrové balenie: Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

HDPE obal: Obal uchovávať dôkladne uzavretý na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrový obal (OPA/Alu/PVC film a Alu fólia) v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100x1, 112 alebo 140 gastrorezistentných tabliet.

HDPE obal so silikagelovým vysúšadlom v bezpečnostnom PP uzávere so závitom.

Veľkosť balenia: 250 gastrorezistentných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0002/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. januára 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. apríla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).