

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SOMAC Control 20 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 20 mg (ve formě pantoprazolum natrium sesquihydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s hnědým potiskem „P 20“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

SOMAC Control je indikován ke krátkodobé léčbě refluxních příznaků (např. pálení žáhy, kyselá regurgitace) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 20 mg pantoprazolu (1 tableta) denně.

K dosažení úlevy od příznaků onemocnění může být nutné užívat tablety po dobu 2-3 po sobě následujících dnů. Jakmile je dosaženo úlevy od příznaků, léčba by měla být ukončena.

Bez porady s lékařem by léčba neměla překročit 4 týdny.

Pokud nedojde k dosažení úlevy od příznaků po 2 týdnech nepřetržité léčby, pacient by měl být poučen, aby se poradil s lékařem.

Zvláštní populace

U starších pacientů nebo u pacientů s renálním nebo jaterním poškozením není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti se podávání přípravku SOMAC Control dětem a dospívajícím do 18 let nedoporučuje.

Způsob podání

SOMAC Control 20 mg enterosolventní tablety by se neměly kousat ani drtit, měly by se polykat celé před jídlem a zapít trochou tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nedoporučuje se souběžné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV protézy jako jsou atazanavir, nelfinavir, jejichž absorpce je závislá na kyselosti žaludečního pH ; vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti by měli být poučeni, aby se poradili s lékařem, jestliže:

- zjistí neúmyslný úbytek hmotnosti, anémii, krvácení do trávicího ústrojí, dysfáгии, přetrvávající zvracení nebo zvracení s obsahem krve, protože pantoprazol může zmírnit příznaky závažného onemocnění, a tím oddálit diagnózu závažného stavu. V těchto případech je nutno vyloučit maligní onemocnění.
- v minulosti prodělali žaludeční vřed nebo operaci gastrointestinálního traktu.
- po dobu 4 a více týdnů jsou na kontinuální symptomatické léčbě pro zažívací obtíže nebo pálení žáhy.
- mají žloutenku, poruchu funkce jater nebo onemocnění jater.
- mají jiné závažné onemocnění, které ovlivňuje jejich celkový stav.
- jsou starší 55 let a mají nové nebo nově změněné příznaky.

Pacienti s dlouhodobě se opakujícími příznaky, jako jsou zažívací obtíže nebo pálení žáhy by měli pravidelně navštěvovat lékaře. Zejména pacienti starší 55 let, kteří denně užívají nějaký léčivý přípravek k léčbě zažívacích obtíží nebo pálení žáhy bez lékařského předpisu, by měli informovat svého lékaře nebo lékárníka.

Pacienti by neměli souběžně užívat jiné inhibitory protonové pumpy nebo H₂ antagonisty.

Pacienti by se měli před užíváním tohoto léčivého přípravku poradit s lékařem v případě, že mají podstoupit endoskopii nebo dechový test na ureu.

Pacienti by měli být upozorněni, že tablety nevyvolají okamžitou úlevu od příznaků onemocnění. Pacienti mohou očekávat úlevu od příznaků přibližně po jednom dnu léčby pantoprazolem, ale k úplnému vyléčení pálení žáhy může být nutná léčba po dobu 7 dnů. Pacienti by pantoprazol neměli užívat jako léčivý přípravek k preventivnímu použití.

Gastrointestinální bakteriální infekce

Při snížení žaludeční acidity různými prostředky – včetně účinků inhibitorů protonové pumpy – se v žaludku zvyšuje počet bakterií, které se obvykle vyskytují v gastrointestinálním traktu. Léčba přípravky snižujícími aciditu vede k mírnému zvýšení výskytu gastrointestinálních infekcí jako *Salmonella*, *Campylobacter* či *Clostridium difficile*.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

V souvislosti s podáváním pantoprazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné, s frekvencí není známo (viz bod 4.8).

Pacienti mají být poučeni o jejich známkách a příznacích a má u nich být pečlivě sledován výskyt kožních reakcí. Objeví-li se známky a příznaky naznačující výskyt těchto reakcí, je nutné podávání pantoprazolu okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení

přípravku SOMAC Control. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem SOMAC Control přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitorem protonové pumpy.

Následující další rizika jsou považována za relevantní při dlouhodobém užívání:

Tento léčivý přípravek je určen pouze ke krátkodobému používání (do 4 týdnů) (viz bod 4.2). Pacienty je třeba upozornit na další rizika spojená s dlouhodobým užíváním léčivého přípravku a musí jim být zdůrazněna nezbytnost lékařského předpisu a pravidelného dohledu.

Vliv na absorpci vitamínu B₁₂

Pantoprazol, stejně jako všechny léky na snížení kyselosti, může snížit absorpci vitamínu B₁₂ (kyanokobalaminu), v důsledku hypo-nebo achlorhydrie. To je potřeba zvážit u pacientů se sníženými tělesnými zásobami vitamínu B₁₂ nebo u pacientů s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂, kteří podstupují dlouhodobou terapii, nebo jsou-li pozorováni klinické známky takového stavu.

Zlomenina kosti

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob nebo osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40%. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Hypomagnezémie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (PPI), jako je omeprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezémie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezémie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrať a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. Hypomagnezémie může vést k hypokalcémii a/nebo k hypokalémii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení hypomagnezémie (a hypokalcémie a/nebo hypokalémie související s hypomagnezemií) poté, co byla léčba inhibitorem protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými léčivými přípravky, které mohou působit hypomagnezemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

SOMAC Control obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetika léčivých přípravků s absorpcí závislou na pH

SOMAC Control může snížit vstřebávání léčivých látek, jejichž biologická dostupnost je závislá na pH v žaludku (např. ketokonazol).

Inhibitory HIV proteázy

Nedoporučuje se souběžné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy jako jsou atazanavir, nelfinavir, jejichž absorpce závisí na pH žaludku, vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.3).

Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Při souběžném podávání fenprokumonu nebo warfarinu v klinických studiích farmakokinetiky nebyly pozorovány žádné interakce, nicméně při souběžném podávání během postmarketingového sledování byly hlášeny ojedinělé případy změn INR (International Normalised Ratio). U pacientů, kteří jsou léčeni kumarinovými antikoagulancii (např. fenprokumon nebo warfarin), se proto doporučuje monitorovat protrombinový čas/INR, a to po zahájení terapie, jejím ukončení nebo v průběhu nepravidelného podávání pantoprazolu.

Methotrexát

Bylo hlášeno, že souběžné podávání vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy zvyšuje u některých pacientů hladinu methotrexátu v krvi. Z tohoto důvodu může být v případech, kdy se podávají vysoké dávky methotrexátu, například u zhoubného nádorového onemocnění nebo psoriázy, nutné zvážit dočasné vysazení pantoprazolu.

Další studie interakcí

Pantoprazol je metabolizován v játrech prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. Studie lékových interakcí s karbamazepinem, kofeinem, diazepamem, diklofenakem, digoxinem, etanolem, glibenklamidem, metoprololem, naproxenem, nifedipinem, fenytoinem, piroxikamem, theofylinem nebo perorální antikoncepcí obsahující levonorgestrel a ethinylestradiol, neodhalily žádné klinicky signifikantní interakce. Nicméně nelze vyloučit interakce pantoprazolu s dalšími látkami, které jsou metabolizovány stejným enzymatickým systémem.

Rovněž se neprokázaly interakce se současně podávanými antacidy.

Interakce při laboratorních testech na drogy

U pacientů, kterým byl podáván pantoprazol, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky některých screeningových testů z moči na tetrahydrokanabinol (THC). Pro potvrzení pozitivních výsledků je třeba zvážit použití alternativní konfirmační metody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici adekvátní údaje o použití pantoprazolu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Předklinické údaje neodhalily žádné důkazy poškození fertility nebo teratogenních účinků (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Pantoprazol nemá být užíván v těhotenství.

Kojení

Pantoprazol a jeho metabolity byly identifikovány v mateřském mléku. Nejsou známy účinky pantoprazolu u novorozenců/kojenců. SOMAC Control nemá být užíván během kojení.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo v průběhu podávání pantoprazolu zaznamenáno poškození fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

SOMAC Control nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se ale nežádoucí účinky jako je závrať a poruchy zraku (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou tyto projevy, pacienti by neměli řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky (ADR) je možno očekávat u přibližně 5% pacientů.

Nežádoucí účinky v tabulkovém formátu

U pantoprazolu byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky hodnoceny dle klasifikace četnosti MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky u pantoprazolu z klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh

Četnost	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Skupina orgánových systémů					
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie, Leukopenie, Pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně anafylaktických reakcí a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidémie a zvýšení lipidů (triglyceridů, cholesterolu); Změny tělesné hmotnosti		Hyponatrémie, Hypomagnezémie, Hypokalcémie ⁽¹⁾ Hypokalémie ⁽¹⁾
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a zhoršení již existujících příznaků)	Dezorientace (a zhoršení již existujících příznaků)	Halucinace; Zmatenost (zejména u predisponovaných pacientů, dále zhoršení již existujících příznaků)

Cetnost Skupina orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy; Závratě	Poruchy chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění/ rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)	Průjem; Nauzea/ zvracení; Abdominální distenze a nadýmání; Zácpa; Sucho v ústech; Bolest břicha a nepříjemné pocity v břiše			Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů (transamináz, γ -GT)	Zvýšení bilirubinu		Hepatocelulární poškození; Žloutenka; Hepatocelulární selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka / exantém / erupce; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom (TEN); Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS); Erythema multiforme; Fotosenzitivita Subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů	Artralgie; Myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointerstiální nefritida (TIN) (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		

Cetnost	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Skupina orgánových systémů					
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Asténie, vyčerpání a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; Periferní edém		

⁽¹⁾ Hypokalcémie a/nebo hypokalémie může souviset s výskytem hypomagnezémie (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dávky do 240 mg intravenózně aplikované po dobu dvou minut byly velmi dobře tolerovány.

Z důvodu vysoké vazby na proteiny krevní plazmy není pantoprazol možné rychle eliminovat pomocí dialýzy.

V případě předávkování s klinickými známkami intoxikace neexistují žádná specifická doporučení kromě zavedení symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC02

Mechanismus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, který inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickým účinkem na protonovou pumpu parietálních buněk.

Pantoprazol se konvertuje na aktivní formu v kyselém prostředí parietálních buněk, kde inhibuje enzym H^+ , K^+ -ATPázu, tj. finální stádium tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku.

Inhibice je závislá na dávce a ovlivňuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci kyseliny. U většiny pacientů dochází k ústupu pálení žáhy a příznaků kyselého refluxu do 1 týdne. Pantoprazol snižuje aciditu v žaludku, a tím zvyšuje gastrin v poměru ke snížení acidity. Zvýšení gastrinu je reverzibilní. Jelikož se pantoprazol váže na enzym distálně od hladiny buněčných receptorů, může ovlivňovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek léčivé látky je stejný při perorálním i intravenózním podání.

Působením pantoprazolu se zvyšují hodnoty gastrinu při hladovění. Při krátkodobém použití ve většině případů nepřekračují normální horní limit. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. K nadměrnému zvýšení však dochází pouze v izolovaných případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (jednoduchá až adenomatoidní hyperplázie). Podle dosud provedených studií

byla zjištěna tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplázie) nebo gastrických karcinoidů při experimentech na zvířatech (viz bod 5.3). Tyto projevy nebyly pozorovány u člověka.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

Klinická účinnost a bezpečnost

V retrospektivní analýze 17 studií na 5960 pacientech s gastroezofageální refluxní chorobou (GORD), kteří byli léčeni 20 mg pantoprazolu v monoterapii, byly hodnoceny symptomy spojené s kyselým refluxem, např. pálení žáhy a kyselá regurgitace, standardizovanými metodami. Vybrané studie musely mít nejméně jedno zaznamenané hodnocení symptomu kyselého refluxu po 2 týdnech. Diagnóza GORD v těchto studiích byla založena na endoskopickém vyšetření, kromě jedné studie, která zařazovala pacienty pouze na základě symptomatologie.

V těchto studiích bylo úplného ústupu pálení žáhy dosaženo za 7 dní u 54,0% až 80,6% pacientů léčených pantoprazolem. Za 14 dnů bylo úplného ústupu pálení žáhy dosaženo u 62,9% až 88,6% pacientů a za 28 dnů u 68,1% až 92,3% pacientů.

U úplného ústupu kyselé regurgitace bylo dosaženo podobných výsledků jako u pálení žáhy. Po 7 dnech bylo úplného ústupu kyselé regurgitace dosaženo u 61,5% až 84,4% pacientů, po 14 dnech až u 67,7% až 90,4% pacientů a po 28 dnech až u 75,2% až 94,5% pacientů.

U pantoprazolu bylo jednoznačně prokázáno, že má lepší účinnost než placebo a H2RA a ne nižší než jiné PPI. Procenta ústupu symptomů kyselého refluxu byla zcela nezávislá na úvodním stádiu GORD.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika se neliší při jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí 10-80 mg je plazmatická kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

Absorpce

Pantoprazol je po perorálním podání rychle a úplně absorbován. Bylo zjištěno, že absolutní biologická dostupnost z tablety činí asi 77%. Maximálních sérových koncentrací (T_{max}) kolem 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ je dosaženo průměrně za 2-2,5 hodiny po podání jednotlivé dávky 20 mg per os, tyto hodnoty zůstávají konstantní i po vícenásobném podání. Souběžné podání jídla nemá žádný vliv na biologickou dostupnost (AUC nebo C_{max}), ale zvyšuje kolísání doby vstřebávání (T_{lag}).

Distribuce

Distribuční objem je asi 0,15 l/kg a vazba na sérové proteiny je asi 98%.

Biotransformace

Pantoprazol je téměř výhradně metabolizován v játrech.

Eliminace

Clearance je asi 0,1 l/h/kg a terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) je přibližně 1 hod. Vyskytlo se i několik případů jednotlivců se zpožděnou eliminací. Na podkladě specifické vazby pantoprazolu na

protonovou pumpu parietálních buněk nekoreluje eliminační poločas s mnohem delší dobou trvání účinku (inhibice sekrece kyseliny).

Renální eliminace představuje hlavní cestu exkrece (asi 80%) metabolitů pantoprazolu, zbytek se vylučuje stolicí. Hlavním metabolitem v séru i v moči je desmethylpantoprazol konjugovaný se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (asi 1,5 hod) není o mnoho delší než poločas pantoprazolu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Při podávání pantoprazolu pacientům s poruchou ledvinových funkcí (včetně pacientů na dialýze, při níž se eliminuje zanedbatelné množství pantoprazolu) není nutné snížení dávky. Stejně jako u zdravých probandů je poločas pantoprazolu krátký. Ačkoli hlavní metabolit má mírně opožděný poločas (2-3 hod), exkrece je přesto rychlá, a tudíž nedochází ke kumulaci.

Porucha funkce jater

Po podání pantoprazolu u pacientů s poruchou funkce jater (třídy A, B a C podle Child-Pugha) se hodnota poločasu zvyšuje na 3 až 7 hod a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 3 až 6, zatímco C_{max} se zvyšují jen mírně-faktor 1,3-ve srovnání se zdravými subjekty.

Starší pacienti

Mírné zvýšení AUC a C_{max} u starších dobrovolníků oproti mladším nebylo klinicky relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvouletých studiích karcinogenity na potkanech byly nalezeny neuroendokrinní neoplazmy. V jedné studii byly nalezeny papilomy dlaždicových buněk v přední části žaludku potkanů. Podrobně byl zkoumán mechanismus vedoucí k tvorbě gastrických karcinoidů při léčbě substituovanými benzimidazoly, což umožňuje závěr, že se jedná o sekundární reakci na nadměrné zvýšení sérových hladin gastrinu, která nastala u potkanů během chronického podávání vysokých dávek.

Ve dvouletých studiích na hlodavcích bylo u potkanů (pouze v jedné studii na potkanech) a u myších samic pozorováno zvýšené množství jaterních nádorů, což bylo interpretováno jako následek vysokého poměru metabolizace pantoprazolu v játrech.

Mírné zvýšení neoplastických změn štítné žlázy bylo pozorováno ve skupině potkanů, kterým byly podávány nejvyšší dávky (200 mg/kg) v jedné dvouleté studii. Výskyt těchto tumorů souvisí se změnami odbourávání tyroxinu v játrech potkanů vyvolanými pantoprazolem. Protože terapeutické dávky u člověka jsou nízké, neočekávají se žádné nežádoucí účinky na štítnou žlázu.

V peri- a postnatální reprodukční studii u potkanů hodnotící vývoj kostí byly pozorovány příznaky toxicity u potomstva (mortalita, nižší průměrná tělesná hmotnost, nižší průměrný přírůstek tělesné hmotnosti a snížený růst kostí) při expozičních (C_{max}) odpovídajících přibližně dvojnásobku klinických expozičních u lidí. Ke konci fáze zotavení byly parametry kostí napříč skupinami podobné a také vývoj tělesné hmotnosti po období zotavení bez podávání přípravku směřoval k reverzibilitě. Zvýšená mortalita byla hlášena pouze u potkaních mláďat v období před odstavením (do stáří 21 dnů), což podle odhadů odpovídá kojencům do věku 2 let. Význam tohoto zjištění pro pediatrickou populaci je nejasný. V předchozí peri- a postnatální studii u potkanů s mírně nižšími dávkami nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky při dávce 3 mg/kg ve srovnání s nízkou dávkou 5 mg/kg v této studii. Výzkumy neodhalily žádné důkazy poškození fertility či teratogenních účinků.

Přechod přes placentu byl testován na potkanech a bylo zjištěno, že se zvyšuje s pozdějšími stádii gestace. V důsledku toho se koncentrace pantoprazolu v plodu krátce před porodem zvýšila.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

uhličitan sodný
mannitol (E 421)
krosповidon
povidon K90
kalcium-stearát

Potahová vrstva tablety

hypromelosa,
povidon K25
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)
propylenglykol (E 1520)
kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 disperze 30%
natrium-lauryl-sulfát
polysorbát 80
triethyl-citrát

Potisk

šelak
červený oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)
koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry s kartónovou výztuží nebo bez výztuže obsahující 7 nebo 14 enterosolventních tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Německo
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/516/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. června 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 21. února 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.