

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazol +pharma 20 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 20 mg (jako pantoprazolum natriicum sesquihydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tablety

Bikonvexní světle žluté enterosolventní tablety eliptického tvaru.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Pantoprazol +pharma je indikován u dospělých a dospívajících ve věku do 12 let k léčbě*

- Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu.
- Dlouhodobá léčba a prevence relapsu u refluxní ezofagitidy.

*Pantoprazol +pharma je indikován u dospělých k léčbě*

- Prevence gastroduodenálních vředů indukovaných neselektivními nesteroidními antiflogistiky (NSAID) u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID (viz bod 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

*Dospělí a dospívající ve věku od 12 let*

Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu

Doporučená perorální dávka je jedna 20 mg tableta přípravku Pantoprazol +pharma denně. Úlevy od symptomů se dosahuje obecně během 2–4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, dosáhne se úlevy od příznaků během dalších 4 týdnů. Pokud se již dosáhlo úlevy od příznaků, případné potíže, které se znovu objeví, mohou být v případě nutnosti zvládnuty dávkou 20 mg denně (užitím jedné tablety) v režimu podle potřeby. Přejít na kontinuální léčbu lze zvažovat v případě, kdy není možné udržet dostatečnou kontrolu příznaků při léčbě podle potřeby.

Dlouhodobá léčba a prevence relapsu u refluxní ezofagitidy

Pro dlouhodobou léčbu je doporučena udržovací dávka jedna 20 mg tableta přípravku Pantoprazol +pharma denně. Pokud dojde k relapsu, zvýší se na dávku 40 mg pantoprazolu denně. Pro tyto případy je k dispozici Pantoprazol +pharma o síle 40 mg. Po odeznění relapsu lze dávku snížit opět na 20 mg pantoprazolu.

*Dospělí*

Prevence gastroduodenálních vředů indukovaných neselektivními nesteroidními antiflogistiky (NSAID) u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID

Doporučená perorální dávka je jedna 20 mg tableta Pantoprazol +pharma denně.

Speciální populace

*Porucha funkce jater*

Denní dávka 20 mg pantoprazolu nemá být překročena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

*Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*

Podávání přípravku Pantoprazol +pharma dětem ve věku do 12 let se nedoporučuje vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se nesmí žvýkat ani drtit, polykají se celé jednu hodinu před jídlem a zapíjejí se trochou tekutiny.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Porucha funkce jater

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater mají být při léčbě pantoprazolem pravidelně monitorovány hodnoty jaterních enzymů, zvláště při dlouhodobém užívání. V případě zvýšení hodnot jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Současné užívání s NSAID

Užívání pantoprazolu 20 mg jako prevence vzniku gastroduodenálních vředů indukovaných neselektivními nesteroidními antiflogistiky (NSAID) je třeba omezit na pacienty, kteří vyžadují kontinuální léčbu NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních komplikací. Zvýšené riziko je třeba vyhodnotit podle individuálních rizikových faktorů, např. pokročilý věk (nad 65 let), anamnéza žaludečního nebo duodenálního vředu nebo krvácení v horní části gastrointestinálního traktu.

Maligní onemocnění žaludku

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpozdit stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoliv varovný příznak (např. výrazný neúmyslný úbytek na váze, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméze, anémie nebo meléna) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu je třeba vyloučit maligní onemocnění.

Pokud příznaky přetrvávají i přes odpovídající léčbu, je třeba zvážit další vyšetření.

Současné užívání s inhibitory HIV proteázy

Současné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy, u kterých je absorpce závislá na pH žaludku, jako je atazanavir, se nedoporučuje, vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.5).

#### Vliv na absorpci vitamínu B<sub>12</sub>

Pantoprazol, stejně jako všechna léčiva blokující sekreci žaludeční kyseliny, může snižovat absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalaminu) následkem hypo-nebo achlorhydrie. Toto je třeba zvážit u pacientů se sníženou tělesnou zásobou vitamínu B<sub>12</sub> nebo s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B<sub>12</sub> při dlouhodobé terapii, nebo jsou-li pozorovány klinické známky takového stavu.

#### Dlouhodobá léčba

Při dlouhodobé léčbě, především pokud terapie překračuje dobu 1 roku, mají být pacienti pod pravidelným lékařským dohledem.

#### Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi

Léčba pantoprazolem může vést k lehce zvýšenému riziku výskytu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi rodu *Salmonella* a *Campylobacter* nebo *C. difficile*.

#### Hypomagnezémie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, 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, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. Hypomagnezémie může vést k hypokalcemii a/nebo hypokalemii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie (a s hypomagnezímií spojené hypokalcemie a/nebo hypokalemie) poté, co byla zahájena suplementace magnéziem a ukončena léčba inhibitorem protonové pumpy.

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 hypomagnezímií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby IPP a opakovaně v jejím průběhu.

#### Zlomeniny kostí

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších pacientů a pacientů 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.

#### Subakutní kožní lupus erythematosus (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 Pantoprazol +pharma 20 mg. 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 Pantoprazol +pharma 20 mg přerušit alespoň 5 dní před

měření 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 inhibitory protonové pumpy.

#### Pomocné látky

##### 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**

#### Léčivé přípravky s pH-dependentní absorpcí

Z důvodu výrazné a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol ovlivnit absorpci jiných léčivých přípravků, u nichž je pH žaludku důležitým faktorem perorální biologické dostupnosti, např. některá azolová antimykotika, jako jsou ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a další léčiva, jako erlotinib.

#### Inhibitory HIV proteázy

Souběžné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy, jejichž absorpce závisí na pH žaludku, jako je atazanavir, se nedoporučuje, vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4). Pokud je kombinace inhibitoru HIV proteázy s inhibitory protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. virová zátěž). Nemá být překročena denní dávka pantoprazolu 20 mg. Dávkování inhibitoru HIV proteázy může být nutné upravit.

#### Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Současné podávání pantoprazolu a warfarinu nebo fenprokumonu neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu, fenprokumonu nebo INR. Nicméně, byly hlášeny případy zvýšení INR a protrombinového času u pacientů užívajících IPP a warfarin nebo fenprokumon současně. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí pacienta. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonem musí být sledováni pro zvýšení INR a protrombinového času.

#### Methotrexát

Během současného podávání vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladiny methotrexátu. Proto tam, kde se používají vysoké dávky methotrexátu, například při léčbě rakoviny a psoriázy, se musí zvážit dočasné přerušení podávání pantoprazolu.

#### Jiné studie interakcí

Pantoprazol je rozsáhle metabolizován v játrech prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. Hlavní cestou metabolizace je demethylace prostřednictvím CYP2C19 a mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4.

Studie interakcí s léčivými přípravky, které jsou také metabolizovány těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a etinylestradiolu, neodhalily žádné klinicky signifikantní interakce.

Interakce pantoprazolu s jinými léčivými přípravky nebo sloučeninami, které jsou metabolizovány pomocí stejného enzymatického systému, nelze vyloučit.

Výsledky řady studií interakcí prokázaly, že pantoprazol neovlivňuje metabolismus léčivých látek metabolizovaných prostřednictvím CYP1A2 (jako kofein, theofylin), CYP2C9 (jako piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (jako metoprolol), CYP2E1 (jako ethanol), ani nezasahuje do absorpce digoxinu spojené s p-glykoproteinem.

Nebyly zaznamenány interakce se současně podávanými antacidy.

Zároveň byly provedeny studie interakcí se souběžným podáváním pantoprazolu a některých antibiotik (klarithromycin, metronidazol, amoxicilin). Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

#### Léčivé přípravky, které inhibují nebo indukují CYP2C19

Inhibitory CYP2C19, jako je fluvoxamin, mohou zvýšit systémovou expozici pantoprazolu. Snížení dávky může být zváženo u pacientů léčených dlouhodobě vysokými dávkami pantoprazolu nebo u pacientů s poruchou funkce jater.

Induktory ovlivňující enzymy CYP2C19 a CYP3A4, jako je rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou snižovat plazmatické koncentrace IPP, které jsou metabolizovány prostřednictvím těchto enzymatických systémů.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu pantoprazolu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je vhodné, aby se zabránilo používání pantoprazolu během těhotenství.

### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování pantoprazolu do mateřského mléka. Informace o vylučování pantoprazolu do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné, ale vylučování do lidského mateřského mléka bylo hlášeno. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je proto nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání pantoprazolu.

### Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyla po podání pantoprazolu prokázána porucha fertility (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pantoprazol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky jako závratě a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud pacient pocítí tyto příznaky, nesmí řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků.

Tabulka níže uvádí seznam nežádoucích účinků hlášených u pantoprazolu, seřazených podle následující klasifikace četnosti výskytu:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Na žádné nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh není možné aplikovat četnosti nežádoucích účinků, proto jsou uvedeny pod četností "není známo".

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky pantoprazolu v klinických studiích a po uvedení na trh.

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Třída orgánových systémů</b>					
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a zvýšení lipidů (triglyceridů a cholesterolu); změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie Hypomagnezémie (viz bod 4.4) Hypokalcemie <sup>(1)</sup> Hypokalemie <sup>(1)</sup>
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a zhoršení všech příznaků)	Dezorientace (a zhoršení všech příznaků)	Halucinace; Zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů, jakož i zhoršení těchto příznaků, kde již jsou přítomny)
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; Břišní distenze a nadmutí břicha; Zácpa; Sucho v ústech; Bolest břicha a břišní diskomfort			Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené hladiny jaterních enzymů (aminotranferázy, $\gamma$ -GT)	Zvýšená hladina bilirubinu		Hepatoceulární poškození; ikterus; Hepatoceulární selhání

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Třída orgánových systémů</b>					
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka / exantém / výsev; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevens-Johnsonův syndrom; Lyellův syndrom; Erythema multiforme; Fotosenzitivita; Subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4); Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz. bod 4.4)	Artralgie; myalgie		Svalové spasmy <sup>(2)</sup>
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointersticiální nefritida (TIN)(s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; Periferní edém		

<sup>(1)</sup> Hypokalcemie a/nebo hypokalemie může souviset s výskytem hypomagnezémie (viz bod 4.4).

<sup>(2)</sup> Svalový spasmus jako důsledek poruchy elektrolytové rovnováhy.

#### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Žádné příznaky předávkování u člověka nejsou známy.

Dávky až do 240 mg aplikované intravenózně po dobu 2 minut byly dobře tolerovány.

Jelikož se pantoprazol výrazně váže na proteiny, je těžko dialyzovatelný.

V případě předávkování s klinickými známkami intoxikace neexistují žádná specifická terapeutická doporučení kromě 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 specifickou blokádu protonové pumpy 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 je vymizení příznaků dosaženo v průběhu 2 týdnů. Stejně jako u jiných inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů  $H_2$  receptorů, léčba pantoprazolem snižuje aciditu v žaludku, a tím zvyšuje gastrin v poměru ke snížení acidity. Zvýšení gastrinu je reverzibilní. Protože se pantoprazol váže na enzym distálně od hladiny buněčných receptorů, může inhibovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek je stejný při perorálním i intravenózním podání přípravku.

#### Farmakodynamické účinky

Působením pantoprazolu se zvyšují hodnoty gastrinu na lačno. Při krátkodobém užívání ve většině případů nepřekračují horní mez normálních hodnot. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. K nadměrnému zvýšení však dochází pouze v ojedinělých případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (jednoduchá až adenomatooidní hyperplazie). Podle dosud provedených studií byla tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo žaludečních karcinoidů zjištěna ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3), tyto projevy nebyly pozorovány u člověka.

Na základě studií na zvířatech nelze vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem překračující období 1 roku na endokrinní parametry štítné žlázy.

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.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Pantoprazol je rychle absorbován a maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo i po jednorázové perorální dávce 20 mg. Maximálních sérových koncentrací kolem 1–1,5  $\mu\text{g/ml}$  je dosaženo průměrně přibližně za 2–2,5 hodiny po podání, a tyto hodnoty zůstávají konstantní i po opakovaném podání.



Farmakokinetika se neliší po jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí 10 - 80 mg je plazmatická kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání. Zjištěná absolutní biologická dostupnost z tablety je kolem 77 %. Současný příjem potravy nemá vliv na AUC ani na maximální sérovou koncentraci, tedy ani biologickou dostupnost. Současný příjem potravy pouze zvyšuje kolísání doby vstřebávání.

#### Distribuce

Vazba pantoprazolu na proteiny krevní plazmy je asi 98%. Distribuční objem činí asi 0,15 l/kg.

#### Biotransformace

Látka je metabolizována téměř výhradně v játrech. Hlavní cestou metabolizace je demethylace prostřednictvím CYP2C19 s následnou konjugací se sulfátem. Mezi další metabolické cesty patří oxidace prostřednictvím CYP3A4.

#### Eliminace

Terminální poločas je přibližně 1 hodina a clearance se pohybuje okolo 0,1 l/hod/kg. Vyskytlo se několik případů jedinců se zpožděnou eliminací. Díky specifické vazbě 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 je vylučován 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 skupiny pacientů

##### *Pomalí metabolizátoři*

Přibližně 3 % evropské populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a tyto lidé jsou označováni jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus pantoprazolu pravděpodobně katalyzován především enzymem CYP3A4. Po podání jednorázové dávky 40 mg pantoprazolu byla průměrná plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) přibližně 6x vyšší u pomalých metabolizátorů, než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace byly zvýšeny přibližně o 60 %. Tato zjištění nemají žádný vliv na dávkování pantoprazolu.

##### *Porucha funkce ledvin*

Při podávání pantoprazolu pacientům s poruchou funkce ledvin (včetně dialyzovaných pacientů) není nutné snížení dávky. Stejně jako u zdravých jedinců je poločas pantoprazolu krátký. Jen velmi malé množství pantoprazolu je dialyzováno. Ačkoli hlavní metabolit má mírně opožděný poločas (2–3 hod), exkrece je přesto rychlá, a tudíž nedochází ke kumulaci.

##### *Porucha funkce jater*

Ačkoli u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B podle Childa) se hodnota poločasu zvyšuje na 3 až 6 hodin a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 3- 5, maximální sérové koncentrace se zvyšují jen mírně o faktor 1,3 ve srovnání se zdravými jedinci.

##### *Starší pacienti*

Mírné zvýšení hodnot AUC a  $C_{max}$  u starších dobrovolníků ve srovnání s mladšími jedinci rovněž není klinicky relevantní.

##### *Pediatrická populace*

Po podání jednotlivé perorální dávky 20 nebo 40 mg pantoprazolu dětem ve věku 5–16 let byly hodnoty AUC a  $C_{max}$  v rozmezí odpovídajícím hodnotám u dospělých.

Po podání jednotlivých i.v. dávek pantoprazolu 0,8 nebo 1,6 mg/kg dětem ve věku 2–16 let nebyly pozorovány žádné významné souvislosti mezi clearance pantoprazolu a věkem nebo tělesnou hmotností. AUC a distribuční objem byly v souladu s údaji u dospělých.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

Ve dvouletých studiích karcinogenity na potkanech byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc 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 byl u potkanů a u myších samic pozorován vyšší počet 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). Výskyt těchto neoplazmat souvisí se změnami v odbourávání thyroxinu v játrech potkanů vyvolanými pantoprazolem. Protože terapeutická dávka u člověka je nízká, neočekávají se žádné škodlivé 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 expozicích (C max) odpovídajících přibližně dvojnásobku klinických expozic 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 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.

Studie neodhalily žádné důkazy poškození fertility nebo teratogenní účinky. Přejít přes placentu byl testován na potkanech a bylo zjištěno, že se zvyšuje s pozdějšími stádii gestací. V důsledku toho je koncentrace pantoprazolu u plodu krátce před porodem zvýšena.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety

Mannitol, uhličitan sodný, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), bazický butylovaný methakrylátový kopolymer, kalcium-stearát

#### Potahová soustava

Hypromelosa, oxid titaničitý (E171), mastek, makrogol 400, natrium-lauryl-sulfát.

#### Potahová vrstva tablety

Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%, propylenglykol, žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), mastek.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Blistr: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.  
HDPE lahvička: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1/ HDPE lahvička s PP uzávěrem a sušidlem  
2/ Al/Al blistr

*Velikost balení:*

HDPE lahvička: 30, 100, 250 tablet

Blistr: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tablet a 10 x 14 tablet (nemocniční balení)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky pro použití.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstrasse 211  
8054 Graz  
Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

09/267/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. 6. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 5. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 11. 2022