

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Pantul 40 mg**  
enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje: pantoprazolum 40 mg (což odpovídá pantoprazolum natricum sesquihydricum 45,1 mg).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna enterosolventní tableta obsahuje 76,85 mg maltitolu a 0,69 mg sojového lecithinu) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tablety.  
Popis přípravku: žluté, oválné tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Dospělí a dospívající ve věku od 12 let*

- Refluxní ezofagitida.

*Dospělí*

- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaci s vhodnou antibiotickou léčbou u pacientů s vředy asociovanými *H. pylori*.
- Žaludeční a duodenální vředy.
- Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí a dospívající ve věku od 12 let*

##### **Refluxní ezofagitida**

Jedna tableta Pantul 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety Pantul 40 mg denně), obzvláště pokud se nedostavila odpověď na jinou léčbu. K vyléčení refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, vyléčení je obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů.

*Dospělí*

##### **Eradikace *H. pylori* v kombinaci se dvěma vhodnými antibiotiky**

U pacientů pozitivních na *H. pylori* s žaludečními a duodenálními vředy se má eradikace bakterie docílit kombinovanou terapií. Je třeba vzít v úvahu oficiální místní pokyny (např. národní

doporučení) týkající se bakteriální rezistence a vhodného užívání a předepisování antibakteriálních látek. V závislosti na možné rezistenci lze k eradikaci *H. pylori* doporučit následující kombinace:

- a) 2x denně 1 tableta přípravku Pantul 40 mg  
+ 2x denně 1000 mg amoxicilinu  
+ 2x denně 500 mg klarithromycinu.
- b) 2x denně 1 tableta přípravku Pantul 40 mg  
+ 2x denně 400-500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)  
+ 2x denně 250-500 mg klarithromycinu.
- c) 2x denně 1 tableta přípravku Pantul 40 mg  
+ 2x denně 1000 mg amoxicilinu  
+ 2x denně 400-500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu).

Při kombinované terapii k pro eradikaci infekce *H. pylori* je třeba podat druhou tabletu přípravku Pantul 40 mg jednu hodinu před večeří. Kombinovaná terapie má obecně trvat 7 dní a může být prodloužena o dalších 7 dní na celkové trvání léčby po dobu dvou týdnů. Pokud pro zajištění vyléčení vředů je indikována další léčba pantoprazolem, je třeba zvážit doporučené dávkování pro léčbu duodenálních a žaludečních vředů.

Pokud kombinovaná terapie nepřichází v úvahu, tj. pokud vyšetření na *H. pylori* je negativní, potom je doporučeno následující dávkování přípravku Pantul 40 mg v monoterapii:

#### **Léčba žaludečního vředu**

Jedna tableta přípravku Pantul 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Pantul 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu.

K vyléčení žaludečního vředu je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů.

#### **Léčba duodenálního vředu**

Jedna tableta přípravku Pantul 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Pantul 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu.

K vyléčení duodenálního vředu je obvykle třeba 2 týdnů. Pokud toto 2týdenní období léčby není dostatečné, je vyléčení ve většině případů dosaženo během dalších 2 týdnů.

#### **Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece**

V dlouhodobé léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece mají pacienti léčbu zahájit denní dávkou 80 mg (2 tablety přípravku Pantul 40 mg). Poté může být dávka titrována směrem nahoru nebo dolů podle potřeby stanovené měřením sekrece žaludeční kyseliny. U dávek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána dvakrát denně.

Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemělo by být podáváno déle než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti.

Délka léčby Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece není omezena a měla by být přizpůsobena klinickým potřebám.

#### *Zvláštní populace*

##### *Děti ve věku do 12 let*

Podávání přípravku Pantul 40 mg dětem ve věku do 12 let se nedoporučuje vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině.

##### *Porucha funkce jater*

Denní dávka 20 mg pantoprazolu (1 tableta pantoprazolu 20 mg) nemá být překročena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Přípravek Pantul 40 mg nesmí být podáván v kombinované terapii pro eradikaci *H. pylori* u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou jater vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti a bezpečnosti přípravku Pantul 40 mg v kombinované terapii těchto pacientů (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek Pantul 40 mg nesmí být podáván v kombinované terapii pro eradikaci *H. pylori* u pacientů s poruchou funkce ledvin vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti a bezpečnosti přípravku Pantul 40 mg v kombinované terapii těchto pacientů.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

#### Způsob podání

Tablety se nesmí žvýkat ani drtit, polykají se celé 1 hodinu před jídlem a zapíjejí se trochou vody.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo přípravky používané v kombinované léčbě.

### **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 jaterní enzymy, zvláště při dlouhodobém užívání. V případě zvýšení hodnot jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

#### *Kombinovaná terapie*

V případě kombinované léčby je třeba dodržovat Souhrn údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků používaných k této léčbě.

#### *Při výskytu varovných příznaků*

Pokud se objeví jakýkoli varovný příznak (např. významný neúmyslný úbytek na váze, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza, anémie nebo melena) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu, protože léčba pantoprazolem může zmírnit příznaky a tím zpozdit stanovení diagnózy.

Pokud příznaky přetrvávají navzdory odpovídající léčbě, je třeba zvážit další vyšetření.

#### *Současné podávání s atazanavirem*

Současné podávání atazanaviru s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je kombinace atazanaviru s inhibitory protonové pumpy považována za nezbytnou, doporučuje se pečlivé klinické monitorování (např. virové nálože) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg spolu s dávkou ritonaviru 100 mg. Dávka 20 mg pantoprazolu nemá být překročena.

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

U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem a s dalšími stavy patologické hypersekrece, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu, může pantoprazol stejně jako všechna léčiva blokující sekreci žaludeční kyseliny snížit absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalaminu) následkem hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba zvážit u pacientů se sníženými tělesnými zásobami vitamínu B<sub>12</sub> nebo u pacientů s rizikovými faktory pro snížení absorpce vitamínu B<sub>12</sub> při dlouhodobé léčbě, nebo pokud jsou již přítomny příslušné klinické příznaky.

#### *Dlouhodobá léčba*

Při dlouhodobé léčbě, zvláště pokud délka léčby překročí 1 rok, mají být pacienti pod pravidelným lékařským dohledem.

#### *Gastrointestinální infekce vyvolané bakteriemi*

U pantoprazolu, stejně jako u všech inhibitorů protonové pumpy (PPI), lze očekávat zvýšení počtu bakterií běžně se vyskytujících v horní části gastrointestinálního traktu. Léčba přípravkem Pantul 40 mg může vést k mírnému zvýšení rizika výskytu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi, jako jsou *Salmonella*, *Campylobacter* a *C. difficile*.

### *Hypomagnezemie*

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je pantoprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnezemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok.

Hypomagnezemie 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. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitory 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 látkami, které mohou působit hypomagnezemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

### *Fraktury 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 osob a 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.

#### *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 Pantul 40 mg. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory 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 Pantul 40 mg 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 inhibitory protonové pumpy.

#### *Tento léčivý přípravek obsahuje maltitol.*

Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

*Tento léčivý přípravek obsahuje lecithin odvozený ze sojového oleje. Jestliže jste alergičtí na arašidy nebo sóju, nepoužívejte tento přípravek.*

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Vliv pantoprazolu na absorpci dalších léčivých přípravků*

Z důvodu vysoké a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol snížit absorpci léčiv, jejichž biologická dostupnost závisí na pH v žaludku, např. některá azolová antimykotika, jako ketokonazol, itraconazol, posakonazol a další léčiva jako erlotinib.

#### Léčba HIV (atazanavir)

Podávání atazanaviru a jiných léčiv pro léčbu HIV, jejichž absorpce závisí na pH, současně s inhibitory protonové pumpy může vést k zásadnímu snížení biologické dostupnosti těchto přípravků k léčbě HIV a může ovlivnit účinnost těchto léčiv. Proto se společné podávání inhibitorů protonové pumpy s atazanavirem nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Ačkoli v klinických farmakokinetických studiích nebyly při společném podávání fenprokumonu nebo warfarinu pozorovány žádné interakce, po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik izolovaných případů změn INR (International Normalised Ratio) při společné léčbě. Proto je u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii (např. fenprokumon nebo warfarin) doporučeno monitorování protrombinového času /INR po zahájení léčby, po jejím ukončení i v průběhu nepravidelného užívání pantoprazolu.

#### 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 u rakoviny a psoriázy, se musí zvážit dočasné přerušení podávání pantoprazolu.

#### Další studie interakcí

Pantoprazol je rozsáhle metabolizován v játrech prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. Hlavní metabolická cesta je demethylace prostřednictvím CYP2C19 a další metabolické cesty zahrnují oxidaci prostřednictvím CYP3A4.

Studie interakcí s léčivými přípravky, které jsou rovněž metabolizovány těmito metabolickými cestami, jako je např. karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin a perorální kontraceptiva obsahující levonorgestrel a ethinylestradiol, neodhalily žádné klinicky významné interakce.

Výsledky řady studií interakcí prokazují, že pantoprazol neovlivňuje metabolismus léčivých látek metabolizovaných prostřednictvím CYP1A2 (jako je kofein, theofylin), CYP2C9 (jako je piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (jako je metoprolol), CYP2E1 (jako je ethanol), ani neinterferuje s absorpcí digoxinu závislou na p-glykoproteinu.

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.

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

#### Těhotenství

O užití pantoprazolu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Přípravek Pantul 40 mg nemá být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné.

#### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly exkreci pantoprazolu do mateřského mléka. U člověka bylo vylučování do mateřského mléka také hlášeno. Proto při rozhodování, zda pokračovat v kojení nebo kojení přerušit, či zda v léčbě přípravkem Pantul 40 mg pokračovat nebo léčbu ukončit, je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a prospěch z léčby přípravkem Pantul 40 mg pro ženu.

#### Fertilita

Ze studií na zvířatech nejsou žádné známky možného poškození fertility po podání pantoprazolu (viz bod 5.3).

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

Mohou se objevit nežádoucí účinky jako je závrať nebo poruchy vidění (viz bod 4.8). Pacient nesmí řídit ani obsluhovat stroje, pokud se u něj tyto nežádoucí účinky objeví.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně u 5% pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků (ADR, adverse drug reaction). Nejčastěji hlášenými ADR jsou průjem a bolest hlavy, oba tyto účinky se objevují u přibližně 1% pacientů.

Tabulka níže uvádí seznam nežádoucích účinků hlášených u pantoprazolu a jsou seřazeny 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 četnost nežádoucích účinků, a proto jsou uvedeny pod četností „není známo.“

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

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

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Třída orgánových systémů					
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie, Leukopenie Pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersensitivita (včetně anafylaktických reakcí a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a zvýšení hladin lipidů (triglyceridů, cholesterolu) Změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie, hypomagnezemie viz bod 4.4.) Hypokalcemie v souvislosti s hypomagnezemií; Hypokalemie
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, které jsou již přítomny)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať	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			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny jaterních enzymů (transaminázy, GMT)	Zvýšení hladiny bilirubinu		Hepatocelulární poškození Ikterus Hepatocelulární selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka/exantém/erupce Pruritus	Kopřivka Angioedém		Stevens-Johnsonův syndrom Lyellův syndrom Erythema multiforme Fotosenzitivita Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
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 jako důsledek poruchy elektrolytové rovnováhy
Poruchy ledvin a močových cest					Intersticiální nefritida (s možností progresse do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty Periferní otok		

#### 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 dvou minut byly velmi dobře tolerovány. Vzhledem k tomu, že pantoprazol je významně vázaný na proteiny v plasmě, není prakticky odstranitelný dialýzou.

V případě předávkování s klinickými příznaky intoxikace nelze kromě symptomatické a podpůrné léčby podat žádná zvláštní lékařská doporučení.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory protonové pumpy

ATC kód: A02B C02

#### Mechanismus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol inhibující sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickou blokádu protonové pumpy parietálních buněk.

Pantoprazol se konvertuje do aktivní formy v kyselém prostředí parietálních buněk, v nichž inhibuje enzym  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPázu, tedy finální stádium produkce kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Inhibice je závislá na dávce a zahrnuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci této kyseliny. U většiny pacientů je vymizení příznaků dosaženo během 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 hladiny gastrinu je reverzibilní. Protože pantoprazol působí distálně od úrovně receptorů parietálních buněk, může inhibovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek je stejný při perorálním i intravenózním podání.

Působením pantoprazolu se zvyšují hodnoty gastrinu při hladovění. Při krátkodobém použití 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 izolovaných případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (jednoduchá až adenomatoidní hyperplazie). Podle dosud provedených studií byla tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplazie) nebo gastrických karcinoidů zjištěna ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3), avšak nebyla pozorována 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.

Na podkladě studií na zvířatech nelze vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem překračující období 1 roku na endokrinní parametry thyroideálních a jaterních enzymů.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Pantoprazol je rychle absorbován a maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo i po jednorázové perorální dávce 40 mg pantoprazolu. Maximálních sérových koncentrací kolem 2 - 3  $\mu\text{g/ml}$  je dosaženo průměrně za 2,5 hodiny po podání, tyto hodnoty zůstávají konstantní i po vícenásobném podání. Farmakokinetika se neliší po jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí od 10 do 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 sérové koncentrace, tedy ani na biologickou dostupnost. Současný příjem potravy pouze zvyšuje variabilitu prodlévky.

#### Distribuce

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

#### Eliminace



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. Terminální poločas je přibližně 1 hodina a clearance se pohybuje okolo 0,1 l/hod/kg. Vyskytlo se i 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 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.

#### *Charakteristiky pacientů/zvláštních skupin jedinců*

Přibližně 3% evropské populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a nazývají se 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 přibližně 6násobně vyšší u pomalých metabolizátorů než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace byly zvýšeny přibližně o 60%. Tyto nálezy nemají vliv na dávkování pantoprazolu.

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.

Ačkoli u pacientů s jaterní cirhózou (třída A a B podle Childa) se hodnota poločasu zvyšuje na 7 a 9 hodin a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 5-7, maximální sérové koncentrace se zvyšují jen mírně o faktor 1,5 ve srovnání se zdravými jedinci.

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

#### *Děti*

Po podání jednotlivé 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 0,8 nebo 1,6 mg/kg pantoprazolu dětem ve věku 2-16 let nebyla mezi clearance pantoprazolu a věkem nebo hmotností žádná významná souvislost. AUC a distribuční objem byly v souladu s údaji u dospělých.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Ve dvouleté studii karcinogenity prováděné na potkaních byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly nalezeny papilomy dlaždicových buněk v přední části žaludku potkanů. Mechanismus vedoucí k tvorbě gastrických karcinoidů při léčbě substituovanými benzimidazoly byl pečlivě zkoumán a dovoluje vyvodit závěr, že se jedná o sekundární reakci na výrazně zvýšení sérových hladin gastrinu vyskytující se u potkanů během dlouhodobé léčby.

Během dvouleté studie u potkanů a myších samic byl pozorován zvýšený počet jaterních tumorů, což bylo interpretováno jako následek vysokého stupně 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 vyvolaných pantoprazolem. Protože je terapeutická dávka u člověka nízká, neočekávají se žádné škodlivé účinky na štítnou žlázu.

V reprodukčních studiích na zvířatech byly pozorovány známky mírné fetotoxicity při dávkách nad 5 mg/kg. Studie neodhalily žádné důkazy poruch fertility nebo teratogenní účinky. Přejít přes placentu byl testován na potkaních 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*

maltitol (E 965)  
krospovidon (typ B)  
sodná sůl karmelosy  
uhličitan sodný (E 500)  
kalcium-stearát

#### *Potah tablety*

polyvinylalkohol  
mastek (E 553b)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 3350  
sojový lecithin (E 322)  
žlutý oxid železitý (E 172)  
uhličitan sodný (E 500)  
kopolymer MA/EA (1:1)  
natrium-lauryl-sulfát  
polysorbát 80  
triethyl-citrát (E 1505)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Al/Al blistry: 3 roky  
HDPE lahvička: 3 roky  
Po prvním otevření lahvičky přípravek spotřebujte do tří měsíců.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

oPA/Alu/PVC-Aluminium blistry  
HDPE lahvičky s PP uzávěrem, s pojistným kroužkem a vysoušecí nádobkou.

#### **Velikost balení**

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 enterosolventních tablet (blistry)

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 enterosolventních tablet (HDPE lahvička)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky

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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

## **8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO**

09/103/08-C

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

Datum první registrace: 5. 3. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 10. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 4. 2017