

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantomyl 40 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum natricum sesquihydricum 45,100 mg, což odpovídá pantoprazolum 40 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Banánově žluté, potahované, oválné, bikonvexní tablety přibližné velikosti 5,7 mm x 11,6 mm, hladké (bez potisku) na obou stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let a starší

- Refluxní ezofagitida.

Dospělí

- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaci s příslušnou terapií antibiotiky u pacientů s vředy spojenými s infekcí *H. pylori*.
- Žaludeční a duodenální vřed.
- Zollinger-Ellisonův syndrom a další stavy patologické hypersekrece.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování:

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let:

Refluxní ezofagitida

Jedna tableta přípravku Pantomyl 40 mg denně. V jednotlivých případech může být dávka zdvojnásobena (zvýšení na 2 tablety přípravku Pantomyl 40 mg denně), zejména pokud se nedostavila

odpověď na jinou léčbu. K léčbě refluxní ezofagitidy je obvykle nutné 4týdenní období. Pokud to není dostatečné, dojde k vyléčení obvykle během dalších 4 týdnů.

Dospělí

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

U *H. pylori* pozitivních pacientů s žaludečními a dvanáctníkovými vředy se má eradikace bakterie dosáhnout pomocí kombinované léčby. Je třeba vzít v úvahu oficiální místní pokyny (např. národní doporučení) týkající se rezistence bakterií a vhodného použití a předepisování antibiotik. V závislosti na typu rezistence lze pro eradikaci *H. pylori* doporučit následující kombinace:

- a) 1 tableta přípravku Pantomyl 40 mg 2x denně
+ 1000 mg amoxicilinu 2x denně
+ 500 mg klaritromycinu 2x denně
- b) 1 tableta přípravku Pantomyl 40 mg 2x denně
+ 400 - 500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu) 2x denně
+ 250 – 500 mg klaritromycinu 2x denně
- c) 1 tableta přípravku Pantomyl 40 mg 2x denně
+ 1000 mg amoxicilinu 2x denně
+ 400 - 500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu) 2x denně

V kombinované terapii pro eradikaci infekce *H. pylori*, je třeba druhou tabletu přípravku Pantomyl 40 mg užít 1 hodinu před večeří. Kombinovaná terapie je obecně prováděna po dobu 7 dní a může být prodloužena o dalších 7 dní v celkové délce až dva týdny. Pokud je k zajištění vyhojení vředů indikována další léčba pantoprazolem, je vhodné zvážit doporučená dávkování pro duodenální vředy a vředy žaludku.

Pokud kombinovaná terapie nepřichází do úvahy, např. pokud má pacient negativní výsledky testu na *H. pylori*, postupuje se v monoterapii podle následujících dávkovacích schémat:

Léčba žaludečních vředů

Jedna tableta přípravku Pantomyl 40 mg denně. V jednotlivých případech může být dávka zdvojnásobena (zvýší se na 2 tablety přípravku Pantomyl 40 mg denně), zejména pokud se nedostavila odpověď na jinou léčbu. Vřed žaludku se obvykle zhojí během 4 týdnů. Není-li 4týdenní doba léčby dostačující, bude zhojení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů.

Léčba duodenálního vředu

Jedna tableta přípravku Pantomyl 40 mg denně. V jednotlivých případech může být dávka zdvojnásobena (zvýší se na 2 tablety přípravku Pantomyl 40 mg denně), zejména pokud se nedostavila odpověď na jinou léčbu. Duodenální vřed se obvykle zhojí během 2 týdnů. Není-li 2týdenní doba léčby dostačující, bude zhojení obvykle dosaženo během dalších 2 týdnů.

Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece

Při dlouhodobé léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu a jiných stavů patologické hypersekrece mají pacienti léčbu zahájit denní dávkou 80 mg (dvě enterosolventní tablety přípravku Pantomyl 40 mg). Poté může být dávka titrována směrem nahoru nebo dolů v závislosti na stupni sekrece žaludeční kyseliny. Při dávkách nad 80 mg denně má být denní dávka rozdělena a podávána 2x denně. Přechodné

zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu denně je možné, ale pouze na dobu nezbytně nutnou k dosažení adekvátní kontroly sekrece kyseliny. U Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece není délka léčby omezena a je třeba ji upravit podle klinických potřeb pacienta.

Zvláštní populace

Děti ve věku do 12 let

Pantomyl 40 mg se nedoporučuje používat u dětí mladších 12 let vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti u této věkové skupiny (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena denní dávka 20 mg pantoprazolu. Pantoprazol nesmí být užíván v kombinované léčbě pro eradikaci *H. pylori* u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, protože v současné době nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti pantoprazolu v kombinované léčbě těchto pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pantoprazol nesmí být použit v kombinované léčbě pro eradikaci *H. pylori* u pacientů s poruchou funkce ledvin, neboť v současné době nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti pantoprazolu v kombinované léčbě těchto pacientů (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky není u starších pacientů nutná (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je třeba pravidelně během léčby monitorovat hladiny jaterních enzymů, zejména během dlouhodobé léčby. V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Kombinovaná léčba

Při kombinované léčbě je třeba prostudovat souhrny údajů o přípravku všech příslušných léčivých přípravků používaných k této léčbě.

Žaludeční malignita

Symptomatická odezva na pantoprazol může maskovat příznaky žaludeční malignity a může zpozdit stanovení diagnózy. V přítomnosti jakýchkoliv varovných příznaků (např. výrazné neúmyslné hubnutí, opakující se zvracení, dysfagie, hematemeza, anémie nebo melena), a v případě podezření na žaludeční vřed nebo v případě jeho existence, je třeba vyloučit malignitu. Pokud příznaky přetrvávají i přes odpovídající léčbu, je nutné zvážit další vyšetření.

Souběžné podávání s inhibitory HIV proteázy

Souběžné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy jako je atazanavir, pro které je absorpce závislá na kyselém žaludečním pH, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.5).

Vliv na absorpci vitamínu B12

U pacientů se Zollinger-Elisonovým syndromem nebo jinými stavy patologické hypersekrece, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu, může pantoprazol stejně jako i jiné léky blokující sekreci kyseliny způsobit malabsorpci vitamínu B12 (kyanokobalamin) v důsledku hypo- či achlorhydrie. To je třeba vzít v úvahu u pacientů se sníženou tělesnou zásobou vitamínu B12, u pacientů s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12 při dlouhodobé léčbě nebo jsou-li pozorovány klinické známky takového stavu.

Dlouhodobá léčba

V případě dlouhodobé léčby, zvláště při překročení doby trvání v délce 1 roku, mají být pacienti pod pravidelným dohledem.

Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi

Léčba pantoprazolem může vést k mírně zvýšenému výskytu infekcí způsobených bakteriemi, jako je *Salmonella* a *Campylobacter* nebo *C. difficile*.

Hypomagnezemie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je pantoprazol, byly vzácně 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. Hypomagnezemie může vést k hypokalcemii a/nebo hypokalemii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezemie (a hypokalcemie a/nebo hypokalemie spojené s hypomagnezemií) 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 léčivými přípravky, které mohou působit hypomagnezemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby 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 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.

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 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 Pantomyl 40 mg. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitem 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 Pantomyl 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 inhibitem protonové pumpy.

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 farmakokinetikou s absorpcí závislou na hodnotě pH

Vzhledem k hluboké a dlouhotrvající inhibici sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol interferovat s absorpcí léčivých přípravků, u kterých je žaludeční pH důležitým určujícím faktorem perorální biologické dostupnosti, např. některá azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol a jiné přípravky jako je erlotinib.

Inhibitory HIV proteázy

Současné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy jako je atazanavir, jejichž absorpce je závislá na kyselém žaludečním pH, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4).

Pokud je kombinace inhibitorů HIV proteázy s inhibitorem protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické monitorování (např. virová nálož). Dávka 20 mg pantoprazolu denně nemá být překročena. Dávkování inhibitorů HIV proteázy může být potřeba upravit.

Kumarinová antikoagulancia (fenprokumon nebo warfarin)

Současné podávání pantoprazolu s warfarinem nebo fenprokumonom neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu, fenprokumonu nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Nicméně byly hlášeny případy zvýšeného INR a protrombinového času u pacientů užívajících PPI s warfarinem nebo fenprokumonom. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce

i k úmrtí. Pacienty léčené pantoprazolem a fenprokumonem nebo warfarinem může být potřeba monitorovat kvůli zvýšení INR a protrombinového času.

Methotrexát

Při současném podávání vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladiny methotrexátu. Proto je v případech, kdy se používají vysoké dávky methotrexátu, například u rakoviny a lupénky, nutné zvážit dočasné vysazení pantoprazolu.

Jiné studie interakcí

Pantoprazol je rozsáhle metabolizován v játrech prostřednictvím enzymového systému cytochromu P 450. Hlavní metabolickou cestou je demethylace CYP2C19; další metabolické dráhy zahrnují oxidaci CYP3A4.

Interakční studie s přípravky také metabolizovanými těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, fenytoin a perorální kontraceptiva obsahující levonorgestrel a ethinylestradiol neodhalily žádné klinicky významné interakce.

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

Výsledky z celé řady interakčních studií ukazují, že pantoprazol nemá vliv na metabolismus účinných látek metabolizovaných CYP1A2 (jako je kofein, theofylin), CYP2C9 (jako piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (např. metoprolol), CYP2E1 (např. ethanol), ani že nezasahuje do absorpce digoxinu související s p-glykoproteinem.

Nebyly pozorovány žádné interakce se souběžně podávanými antacidy. Byly také provedeny interakční studie současného podávání pantoprazolu s příslušnými antibiotiky (klaritromycin, metronidazol, amoxicilin). Žádné klinicky významné interakce nebyly nalezeny.

Léčivé přípravky, které inhibují nebo indukují CYP2C19:

Inhibitory CYP2C19 jako je fluvoxamin mohou zvyšovat systémovou expozici pantoprazolu. Snížení dávky by mělo 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 snížit plazmatické koncentrace PPI, které se metabolizují prostřednictvím těchto enzymových systémů.

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

Menší množství dat od těhotných žen (300 - 1000 průběhů těhotenství) nenaznačuje malformační nebo fetu/ neonatální toxicitu pantoprazolu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se užívání pantoprazolu během těhotenství.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování pantoprazolu do mateřského mléka. O vylučování pantoprazolu do lidského mateřského mléka nejsou dostatečné informace, ale bylo hlášeno vylučování do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Při rozhodování o tom, zda pokračovat v kojení nebo přerušit/pozdržet léčbu pantoprazolem je proto třeba brát v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pantoprazolem pro matku.

Fertilita

Nebylo prokázáno poškození fertility po podání pantoprazolu ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pantoprazol může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Mohou se objevit nežádoucí účinky jako např. závratě a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou, pacient nesmí řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků.

Níže uvedená tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené u pantoprazolu, řazené 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). Žádný nežádoucí účinek hlášený během post-marketingových sledování nelze zařadit dle výše uvedených četností výskytu a v tabulce jsou tyto účinky proto uvedeny jako nežádoucí účinky s četností výskytu „není známo“.

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky pantoprazolu v klinických studiích a post-marketingových sledováních.

Četnost výskytu Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Agranulocytóza	Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce a anafylaktického šoku)		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie a vzestup hladiny tuků (triglyceridů, cholesterolu); změny hmotnosti		Hyponatremie, hypomagnezemie (viz bod 4.4), hypokalcemie ⁽¹⁾ , hypokalemie ⁽¹⁾
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a její zhoršení)	Dezorientace (a její zhoršení)	Halucinace, zmatenost (zejména u predisponovaných pacientů, další zhoršení již existujícího stavu)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závratě	Poruchy chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění, rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)	Průjem, nevolnost, zvracení, nadýmání a zvětšení břišní dutiny, zácpa, sucho v ústech, bolest břicha a zažívací obtíže			Mikroskopická kolitida

Poruchy jater a žlučových cest		Vzestup hladin jaterních enzymů (transaminázy, γ -GT)	Vzestup hladiny bilirubinu		Hepatocelulární poškození, žloutenka, jaterní selhání
Poruchy kůže a podkoží tkáně		Vyrážka, (exanthem), výsev, svědění	Kopřivka, angioedém		Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme, subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4), fotosenzitivita
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)	Bolest svalů a kloubů		Svalové křeče v důsledku elektrolytových poruch
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointersticiální nefritida (TIN) (s možnou progresí do selhání ledvin)
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava a nevolnost	Zvýšení tělesné teploty, periferní otoky		

⁽¹⁾ Hypokalcemie a/nebo hypokalemie může být spojená s výskytem hypomagnezemie (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

Nejsou známy žádné příznaky předávkování u lidí.

Systémové dávky až do 240 mg aplikované intravenózně po dobu 2 minut byly velmi dobře tolerovány.

Jelikož se pantoprazol silně váže na bílkoviny, je tudíž obtížně dialyzovatelný.

V případě předávkování s klinickými příznaky intoxikace nemohou být zavedena žádná specifická terapeutická opatření s výjimkou symptomatické a podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory protonové pumpy.

ATC kód: A02BC02

Mechanismus účinku:

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol inhibující sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickou bloádou 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.

Farmakodynamické účinky:

Inhibice je závislá na dávce a zahrnuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci této kyseliny. U většiny pacientů je dosaženo úlevy od symptomů do 2 týdnů. Stejně jako u jiných inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů H_2 receptorů, léčba pantoprazolem snižuje kyselost v žaludku a tím zvyšuje gastrin v poměru ke snížené aciditě. Zvýšení hladiny gastrinu je reverzibilní. Protože pantoprazol působí distálně od úrovně receptorů parietálních buněk, může inhibovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými substancemi (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek léčiva podaného perorálně a intravenózně se neliší.

Klinická účinnost a bezpečnost:

Hodnoty gastrinu na lačno se při léčbě pantoprazolem zvyšují. Při krátkodobém použití ve většině případů nepřekračují horní hranice normálu. Během dlouhodobé léčby se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. K nadměrnému zvýšení však dochází jen v ojedinělých případech. V důsledku toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních (ECL) buněk v žaludku (jednoduchá adenomatoidní hyperplazie). Nicméně, 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 základě výsledků studií na zvířatech nelze zcela vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem trvající déle než jeden rok na endokrinní funkci štítné žlázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pantoprazol je rychle absorbován a maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo po jednorázové perorální dávce 40 mg pantoprazolu. Maximálních sérových koncentrací kolem 2 – 3 µg/ml je dosaženo průměrně za 2,5 hodiny po podání a tyto hodnoty zůstávají konstantní i po vícenásobném podání.

Farmakokinetika se po jednorázovém nebo opakovaném podání nemění. V dávkovém rozmezí 10 až 80 mg je kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

Zjištěná absolutní biologická dostupnost tablet je asi 77 %. Současný příjem potravy nemá žádný vliv na AUC, maximální koncentrace v séru, a tím ani na biologickou dostupnost. Pouze variabilita zpoždění bude současným příjmem potravy zvýšena.

Distribuce

Pantoprazol se na sérové proteiny váže z přibližně 98 %. Distribuční objem je přibližně 0,15 l/kg.

Biotransformace

Látka je téměř výhradně metabolizována v játrech. Hlavní metabolickou cestou je demethylace CYP2C19 s následnou konjugací sulfátem, jiné metabolické dráhy zahrnují oxidaci CYP3A4.

Eliminace

Terminální poločas je přibližně 1 hodina a clearance je přibližně 0,1 l/h/kg. Vyskytlo se i několik případů jednotlivců se zpožděnou eliminací. Vzhledem ke 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.

Zvláštní populace

Pomalí metabolizátoři

Přibližně 3 % evropské populace postrádají funkční enzym CYP2C19 a jsou nazýváni pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus pantoprazolu pravděpodobně katalyzován převážně CYP3A4. Po jednorázovém podání 40 mg pantoprazolu byla průměrná plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase asi 6krát vyšší u pomalých metabolizátorů než u pacientů s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrná maximální koncentrace v plazmě se zvýšila asi o 60 %. Tyto nálezy nemají žádný vliv na dávkování pantoprazolu.

Porucha funkce ledvin

Není doporučeno žádné snížení dávky při podávání pantoprazolu pacientům s poruchou funkce ledvin (včetně dialyzovaných pacientů). Stejně jako u zdravých jedinců, je poločas pantoprazolu krátký. Jen velmi malé množství pantoprazolu je dialyzovatelné. Ačkoli hlavní metabolit má mírně delší poločas (2-3 hodiny), vylučování je stále rychlé, a proto nedochází ke kumulaci.

Porucha funkce jater

Přestože u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B podle Childa) se poločas zvyšuje na 7 až 9 hod a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 5 - 7, maximální plazmatické koncentrace se však zvyšují jen mírně o faktor 1,5 ve srovnání se zdravými subjekty.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Po podání jedné 20 mg nebo 40 mg perorální dávky pantoprazolu dětem ve věku 5-16 let byly AUC a C_{max} v rozsahu odpovídajícím hodnotám u dospělých. Po podání jedné i.v. dávky 0,8 nebo 1,6mg/kg pantoprazolu dětem ve věku 2-16 let nebyla pozorována žádná významná souvislost mezi clearance pantoprazolu a věkem nebo tělesnou hmotností. AUC a distribuční objem byl v souladu s údaji od dospělých.

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 dvouleté studii karcinogenity prováděné na potkanech byla zjištěna neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly v předžaludku potkanů nalezeny dlaždicové papilomatózní buňky. Mechanismus vedoucí ke zformování gastrických karcinoidů substituovanými benzimidazoly byl pečlivě zkoumán a dovozuje vyvodit závěr, že se jedná o sekundární reakci na výrazně zvýšenou sérovou hladinu gastrinu vyskytující se u potkanů během dlouhodobé léčby vysokými dávkami. Během dvouleté studie u potkanů a myších samic byla pozorována zvýšená četnost jaterních tumorů, jež pravděpodobně vznikly v důsledku vysokého a dlouhodobého metabolismu pantoprazolu v játrech.

Ve skupině potkanů léčených nejvyššími dávkami (200 mg/kg) byl pozorován mírně zvýšený výskyt neoplastických změn štítné žlázy. Výskyt těchto neoplazmat je spojen se změnami v rozkladu tyroxinu v játrech potkanů způsobenými pantoprazolem. Vzhledem k nízké dávce užívané k léčbě u lidí se žádné nežádoucí účinky na štítnou žlázu nepředpokládají.

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 mláďat potkanů 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 neprokázaly výskyt poruch fertility nebo teratogenní účinky.

Schopnost pantoprazolu procházet placentou byla zkoumána u potkanů a bylo zjištěno její zvyšování v pokročilé gestaci. V důsledku toho je koncentrace pantoprazolu v plodu zvýšena krátce před porodem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

uhličitan sodný (E 500)

mannitol (E 421)

krospovidon

povidon K90

kalcium-stearát

Enterosolventní potah

kopolymer MA/EA 1:1 30% disperze

natrium-lauryl-sulfát

polysorbát 80 (E 433)

triethyl–citrát (E 1505)

Potah tablety

hypromelóza (E 464)

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 400

žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

HDPE lahvička: Po otevření spotřebujte do 100 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry: Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

PVC/PE/PVdC blistry: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

HDPE lahvičky: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička bílé barvy se zakulaceným hrdlem s bílým neprůhledným polypropylénovým (PP) šroubovacím uzávěrem a těsněním obsahující navíc vysoušecí kapsli (silikagel) nebo vysoušecí sáček "2 v 1" (silikagel a aktivní uhlí).

Hliníkový blistr v krabičce s nebo bez vrstvy vysoušedla.

PVC/PE/PVdC blistr s krycí hliníkovou fólií v krabičce.

HDPE lahvičky: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 tablet

Blistry: 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 56 x 1, 70, 70 x 1, 96, 98 tablet

PVC/PE/PVdC blistry: 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 98 tablet

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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublín, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/004/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 8. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 9. 2024