

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazol Krka 20 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 20 mg pantoprazolu (jako seskvihydrát sodné soli pantoprazolu).

Pomocná látka se známým účinkem:

- sorbitol: 18 mg/tableta

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Světle hnědožlutá, oválná, mírně bikonvexní tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Dospělí a dospívající ve věku od 12 let*

Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu.

Dlouhodobá léčba a profylaxe relapsu refluxní ezofagitidy.

*Dospělí*

Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných 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 1 enterosolventní tableta přípravku Pantoprazol Krka 20 mg denně. Úlevy od příznaků se obecně dosahuje během 2–4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, dosáhne se úlevy od příznaků obvykle během dalších 4 týdnů. Pokud se již dosáhlo úlevy od příznaků, případné potíže, které se znovu objeví, lze v případě nutnosti zvládnout dávkou 20 mg jednou denně v režimu podle potřeby (on-demand). Přejít na kontinuální léčbu lze zvážit v případě, kdy není možné dosáhnout uspokojivého potlačení příznaků při léčbě on-demand.

Dlouhodobá léčba a profylaxe relapsu u refluxní ezofagitidy

Pro dlouhodobou léčbu je doporučena udržovací dávka 1 enterosolventní tableta přípravku Pantoprazol Krka 20 mg denně. Pokud by došlo v průběhu léčby k relapsu, je možné zvýšit dávkování na 40 mg pantoprazolu denně. Pro tento případ jsou k dispozici enterosolventní tablety přípravku Pantoprazol

Krka 40 mg. Po vyléčení relapsu lze dávku opět snížit na 20 mg pantoprazolu.

### ***Dospělí***

Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných neselektivními nesteroidními antiflogistiky (NSAID) u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID

Doporučená perorální dávka je 1 enterosolventní tableta přípravku Pantoprazol Krka 20 mg denně.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nemá překročit denní dávka 20 mg pantoprazolu (viz bod 4.4).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

### *Pediatrická populace*

#### *Děti ve věku do 12 let*

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

### Způsob podání

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

## **4.3 Kontraindikace**

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

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

### Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater mají být v průběhu léčby pantoprazolem pravidelně kontrolovány jaterní enzymy, zejména při dlouhodobém užívání. V případě zvýšení hodnot jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

### Souběžné užívání s NSAID

Užívání přípravku Pantoprazol Krka 20 mg jako prevence vzniku gastroduodenálních vředů vyvolaných neselektivními nesteroidními antiflogistiky (NSAID) je třeba omezit na pacienty, u kterých je nutná kontinuální léčba NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních komplikací. Toto zvýšené riziko je třeba vyhodnotit na základě individuálních rizikových faktorů, například pokročilý věk (> 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 jakýkoli varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméze, anémie nebo melena) a v případě podezření na přítomnost nebo potvrzení žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu. Pokud příznaky přetrvávají i přes odpovídající léčbu, je třeba zvážit další vyšetření.

### Souběžné podávání s inhibitory HIV proteázy

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

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

Pantoprazol, stejně jako všechny léčivé přípravky blokující tvorbu žaludeční kyseliny, může snížit absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalaminu) v důsledku 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 sníženou absorpci vitamínu B<sub>12</sub>, kteří podstupují dlouhodobou terapii, nebo jsou-li pozorováni klinické známky takového stavu.

#### Dlouhodobá léčba

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

#### Gastrointestinální infekce vyvolané bakteriemi

Léčba přípravkem Pantoprazol Krka může vést k mírnému zvýšení rizika výskytu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi rodu *Salmonella*, *Campylobacter* a *C. difficile*.

#### Hypomagnezemie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), 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, závrať 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 s hypomagnezemií spojené hypokalcemie a/nebo hypokalemie) poté, co byla zahájena suplementace magnéziem a ukončena léčba inhibitory protonové pumpy.

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.

#### 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 při předepisování 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 má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku Pantoprazol Krka. 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 Pantoprazol Krka 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 inhibítorem protonové pumpy.

### Přípravek Pantoprazol Krka obsahuje sorbitol a sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 18 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek souběžně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktosy) a příjem sorbitolu (nebo fruktosy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných souběžně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

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, jejichž biologická dostupnost závisí na hodnotě pH v žaludku, 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 vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti nedoporučuje (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)

Souběžné 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 souběžně. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce k úmrtí pacienta. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonom mají být sledováni kvůli možnému zvýšení INR a protrombinového času.

### Methotrexát

Při souběžném použití vysokých dávek methotrexátu (např. 300 mg) a inhibitorů protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladiny methotrexátu. Proto v případech, kdy se podávají vysoké dávky methotrexátu, například u rakoviny nebo psoriázy, se má zvážit dočasné vysazení 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 též metabolizovanými těmito cestami, jako je karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin a perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a ethinylestradiolu, neodhalily žádné klinicky významné interakce.

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

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

Nebyly zaznamenány žádné interakce se souběžně podávanými antacidy.

Zároveň byly provedeny studie interakcí podávání pantoprazolu souběžně s příslušnými antibiotiky (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.

#### 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

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).

Podávání přípravku Pantoprazol Krka v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování pantoprazolu do mateřského mléka. Nejsou k dispozici dostatečné informace o vylučování pantoprazolu do lidského mateřského mléka, ale vylučování do lidského mateřského mléka bylo hlášeno. Riziko pro novorozence/kojence nemůže být vyloučeno. Proto při rozhodování, zda přerušit kojení, nebo zda přerušit léčbu/zdržet se léčby přípravkem Pantoprazol Krka, je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Pantoprazol Krka pro ženu.

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

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, jako závrať a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud pacient pocítí tyto příznaky, nemá řídit nebo 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.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Výskyt	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 hladin lipidů (triacylglycerolů a cholesterolu); změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie; hypomagnezemie (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, závrať	Poruchy chuti		Parestezie
Poruchy oka			Poruchy vidění /rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Polypy ze žlázek fundu žaludku	Průjem; nauzea / zvracení; břišní			Mikroskopická kolitida

	(benigní)	distenze a nadmutí břicha; zácpa; sucho v ústech; bolest břicha a břišní diskomfort			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny jaterních enzymů (aminotransferázy, $\gamma$ -GT)	Zvýšení hladiny bilirubinu		Hepatocelulární poškození, ikterus; 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 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 křeče <sup>2</sup>
Poruchy ledvin a močových cest					Tubulointerstiální nefritida (TIN) (s možností progresse 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 být spojená s výskytem hypomagnezemie (viz bod 4.4).

<sup>2</sup>Svalové křeče 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**

### Příznaky

U člověka nejsou známy žádné příznaky předávkování.

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

### Léčba

Z důvodu vysoké vazby pantoprazolu na proteiny krevní plazmy není prakticky odstranitelný pomocí dialýzy.

V případě předávkování s klinickými známkami 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: A02BC02

#### Mechanismus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, který inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickou blokadou protonové pumpy parietálních buněk.

Pantoprazol se konvertuje na svou účinnou formu v kyselém prostředí parietálních buněk, kde inhibuje enzym  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasu, tedy finální stadium produkce kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Tato inhibice je závislá na dávce a ovlivňuje bazální i stimulovanou sekreci 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. Jelikož se pantoprazol váže na enzym 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 užívání ve většině případů nepřekračují horní mez normálních hodnot. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. Avšak nadměrný vzestup nastává pouze v ojedinělých případech. Následkem toho lze během dlouhodobé léčby vzácně pozorovat 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), 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.

Podle výsledků studií na zvířatech nelze zcela vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem překračující období 1 roku na endokrinní parametry štítné žlázy.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Pantoprazol se rychle absorbuje a maximální koncentrace v krevní plazmě se dosahuje dokonce i po jednorázové perorální dávce 20 mg. Maximálních sérových koncentrací kolem 1–1,5 µg/ml je dosaženo průměrně za 2,0–2,5 hod po podání a tyto hodnoty zůstávají konstantní i po opakovaném 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 %. Souběžný příjem potravy neovlivňuje AUC ani maximální sérové koncentrace, tedy ani biologickou dostupnost. Souběžný příjem potravy pouze zvyšuje kolísání doby vstřebávání.

### Distribuce

Vazba pantoprazolu na proteiny krevní plazmy je asi 98 %. Distribuční objem je zhruba 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 zhruba 1 hodina a clearance se pohybuje okolo 0,1 l/hod/kg. Vyskytlo se i několik případů jedinců 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 vylučování (zhruba 80 %) metabolitů pantoprazolu; zbytek se vylučuje stolicí. Hlavním metabolitem v séru i moči je desmethylpantoprazol konjugovaný se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (zhruba 1,5 hod) není o mnoho delší než poločas pantoprazolu.

### *Zvláštní populace*

#### Porucha funkce ledvin

Při podávání pantoprazolu pacientům s poruchou funkce ledvin (včetně dialyzovaných pacientů) není nutné snížení dávky. Stejně jako u zdravých osob je poločas pantoprazolu krátký. Pouze velmi malé množství pantoprazolu je dialyzováno. I když má hlavní metabolit mírně opožděný poločas (2-3 hod), vylučování je přesto rychlé, a proto nedochází ke kumulaci.

#### Porucha funkce jater

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

#### Starší osoby

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

#### Pomalí metabolizátoři

Přibližně 3 % evropské populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a tito lidé se označují 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 plazmatických koncentrací v čase (AUC) přibližně 6× 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 vliv na dávkování pantoprazolu.

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

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

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

Ve dvouleté studii karcinogenity na potkanech byla nalezena neuroendokrinní neoplazmata. Navíc byly v přední části žaludku potkanů nalezeny papilomy dlaždicových buněk. Mechanismus vedoucí k tvorbě gastrických karcinoidů při léčbě substituovanými benzimidazoly byl podrobně zkoumán a dovozuje vyvodit závěr, že se jedná o sekundární reakci na výrazné zvýšení hladiny gastrinu v krevním séru vyskytující se u potkanů během chronické léčby vysokými dávkami. Ve dvouletých studiích na hlodavcích byl pozorován zvýšený počet jaterních tumorů u potkanů a u myších samic, což bylo interpretováno jako následek vysokého stupně metabolizace pantoprazolu v játrech.

Mírný nárůst neoplastických změn štítné žlázy byl pozorován ve skupině potkanů dostávajících nejvyšší dávku (200 mg/kg). Výskyt těchto neoplazmat souvisí se změnami v odbourávání thyroxinu v játrech potkanů indukovanými pantoprazolem. Jelikož je terapeutická dávka u člověka nízká, 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 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 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 žádný důkaz poškození fertility nebo teratogenních účinků.

Přechod přes placentu byl zkoumán u potkanů a byl zjištěn jeho vzestup s pozdějšími stádii gestace. Následkem toho se zvýšila koncentrace pantoprazolu u plodu krátce před porodem.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol

Kros повідon (typ A, typ B)

Uhličitan sodný

Sorbitol (E 420)

Kalcium-stearát

Potahová vrstva  
Hypromelosa  
Povidon (K25)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Propylenglykol  
Kopolymer MA/EA 1:1 30% disperze  
Natrium-lauryl-sulfát  
Polysorbát 80  
Makrogol 6000  
Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### HDPE lahvička:

Po prvním otevření lahvičky musí být přípravek spotřebován do 3 měsíců.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry (vrstva OPA/hliník/PVC a hliníková fólie) v papírové krabičce.

Velikosti balení 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 × 1, 112 nebo 140 enterosolventních tablet.

HDPE lahvičky uzavřené PP šroubovacím bezpečnostním uzávěrem se silikagelovým vysoušedlem.

Velikost balení 250 enterosolventních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

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

Reg. č.: 09/258/14-C

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

Datum první registrace: 23. 7. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 12. 2017

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 10. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).