

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pantoprazole Zentiva 40 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní potahovaná tableta obsahuje pantoprazolum 40 mg (což odpovídá 45,15 mg pantoprazolum natrium sesquihydricum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 76,85 mg maltitolu a 0,690 mg sójového lecitinu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta (tableta).
Žlutá oválná tableta o rozměrech 10,3 x 5,5 mm.

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 adekvátní terapií antibiotiky u pacientů s vředy asociovanými s *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 enterosolventní tableta přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení 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 by se mělo docílit eradikace bakterie prostřednictvím kombinované terapie. Je třeba vzít v úvahu místní pokyny (např. národní doporučení) s ohledem na bakteriální rezistenci a vhodné užívání a předepisování antibakteriálních látek. V závislosti na možné rezistenci je možné pro eradikaci *H. pylori* doporučit následující kombinace:

- a) 2x denně 1 tableta přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg
+ 2x denně 1 000 mg amoxicilinu
+ 2x denně 500 mg klarithromycinu
- b) 2x denně 1 tableta přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg
+ 2x denně 400 – 500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)
+ 2x denně 250 – 500 mg klarithromycinu
- c) 2x denně 1 tableta přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg
+ 2x denně 1 000 mg amoxicilinu
+ 2x denně 400 – 500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)

V průběhu kombinované terapie pro eradikaci infekce *H. pylori* je třeba podat druhou tabletu přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg jednu hodinu před večeří. Kombinovaná terapie by měla 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 vzít do úvahy doporučené dávkování pro léčbu duodenálních a žaludečních vředů.

Pokud kombinovaná terapie nepřichází do úvahy, např. pokud vyšetření na *H. pylori* je negativní, potom je doporučeno následující dávkování přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg v monoterapii:

Léčba žaludečního vředu

Jedna tableta přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Pantoprazole Zentiva 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 Pantoprazole Zentiva 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení duodenálního vředu je obvykle třeba 2 týdnů. Pokud toto období 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 zahájit léčbu denní dávkou 80 mg (2 tablety přípravku Pantoprazole Zentiva 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. Přechnodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno déle než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti.

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

Porucha funkce jater

Denní dávka 20 mg pantoprazolu (1 tableta přípravku Pantoprazole Zentiva 20 mg) nemá být překročena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Přípravek Pantoprazole Zentiva 40 mg

nesmí být podáván v kombinované terapii pro eradikaci *H. pylori* u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti a bezpečnosti přípravku Pantoprazole Zentiva 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 Pantoprazole Zentiva 40 mg nesmí být podáván v kombinované terapii pro eradikaci *H. pylori* u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože v současnosti nejsou k dispozici data o účinnosti a bezpečnosti přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg v kombinované terapii těchto pacientů (viz bod 5.2).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Podávání přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg dětem mladším 12 let se vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti u této věkové kategorie nedoporučuje (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 vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, arašidy, 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 má být během léčby pantoprazolem pravidelně monitorována hladina jaterních enzymů, zvláště v případě dlouhodobého užívání. V případě zvýšení jaterních enzymů je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

Kombinovaná terapie

V případě kombinované terapie je třeba dodržovat souhrny údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků.

Maligní onemocnění žaludku

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpozdí stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoliv varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek na váze, opakující se zvracení, porucha polykání, zvracení krve, anémie nebo meléna) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu je třeba vyloučit malignitu.

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 B12

U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem a s dalšími stavy patologické hypersekrece, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu, pantoprazol stejně jako všechny léky zabraňující tvorbě žaludeční kyseliny může snížit absorpci vitamínu B12 (kyanokobalaminu) kvůli hypo- nebo achlorhydrii. Toto je třeba zvážit u pacientů se sníženými rezervami vitamínu B12 nebo s rizikovými faktory pro

sníženou absorpci vitamínu B12 při dlouhodobé terapii, nebo jsou-li pozorovány klinické známky takového stavu.

Dlouhodobá terapie

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

Gastrointestinální infekce vyvolané bakteriemi

Léčba 40 mg pantoprazolu může vést k mírnému zvýšení rizika výskytu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi rodu *Salmonella* a *Campylobacter* nebo *C.difficile*.

Hypomagnesemie

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

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou způsobit hypomagnesemii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnesia 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.

Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení přípravku Pantoprazole Zentiva 40 mg. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Sójový lecithin

Tento přípravek obsahuje sójový lecithin. Jestliže jste alergický(á) na arašidy nebo sóju, neužívejte tento léčivý přípravek (viz bod 4.3).

Intolerance fruktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat.

Sodík

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

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Pantoprazole Zentiva 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 přerušování léčby inhibitory protonové pumpy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky s absorpcí závislou na pH

Z důvodu výrazné a dlouhodobé inhibice sekrece žaludeční kyseliny může pantoprazol ovlivnit absorpci jiných léčivých přípravků, u nichž pH žaludku významně determinuje jejich biologickou dostupnost po perorálním podání, např. některých azolových antimykotik, jako jsou ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a další léčiva, jako je 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 inhibitorů 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. Pacienti léčení pantoprazolem a warfarinem nebo fenprokumonem musí být sledováni s ohledem na možné zvýšení INR a protrombinového času.

Methotrexát

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

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 a perorální kontraceptiva s obsahem levonorgestrelu a etinylestradiolu, neodhalily žádné klinicky signifikantní interakce.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostupné údaje o podávání pantoprazolu těhotným ženám (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetoneonatalní toxicitu pantoprazolu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání pantoprazolu 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. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu přípravkem Pantoprazole Zentiva 40 mg, je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Pantoprazole Zentiva 40 mg pro matku.

Fertilita

Po podání pantoprazolu ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno poškození fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pantoprazole Zentiva 40 mg 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 a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem a bolest hlavy, oba tyto účinky se projevují u přibližně 1 % pacientů.

Níže uvedená tabulka uvádí seznam nežádoucích účinků pozorovaných 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 ($\geq 1/1\,000$ až $> 1/10\,000$); 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 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 zvýšení lipidů (triglyceridů a cholesterolu); změny tělesné hmotnosti		Hyponatremie Hypomagnesemie (viz bod 4.4) Hypokalcemie ve spojení s hypomagnesemií; Hypokalemie
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku	Deprese (a zhoršení všech příznaků)	Dezorientace (a zhoršení všech příznaků)	Halucinace; Zmatenost (zvláště u predisponovaných pacientů, jakož i horšení 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 (benigni)	Průjem; Nauzea/zvracení; Bolesti horní části břicha a plynatost; Zácpa; Sucho v ústech; Bolest břicha a břišní diskomfort			Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené jaterní enzymy (transaminázy, γ -GT)	Zvýšený bilirubin		Hepatocelulární poškození; žloutenka; jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka / exantém / erupce; Pruritus	Kopřivka; Angioedém		Stevensův-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 křeče jako důsledek nerovnováhy elektrolytů
Poruchy ledvin a					Intersticiální

močových cest					Nefritida (s možnou progresí selhání ledvin)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava a malátnost	Zvýšení tělesné teploty; Periferní edém		

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

Žádné příznaky předávkování u člověka nejsou známy.
Dávky do 240 mg aplikované intravenózně po dobu dvou minut byly dobře tolerovány.
Z důvodu vysoké vazby na proteiny krevní plazmy není pantoprazol možné rychle eliminovat pomocí dialýzy.

V případě předávkování s klinickými známkami intoxikace neexistují žádná specifická 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 bloádou 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 H₂ receptorů způsobuje léčba pantoprazolem snížení acidity v žaludku, a tím zvyšuje gastrin v poměru ke snížení acidity. Zvýšení gastrinu je reverzibilní. Protože se pantoprazol váže na enzym distálně od úrovně 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 nalačno. Při krátkodobém užívání ve většině případů nepřekračují horní mez normálních hodnot. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve

většinou 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 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 40 mg. Maximálních sérových koncentrací kolem 2–3 µg/ml je dosaženo průměrně za 2,5 hodiny po podání, a tyto hodnoty zůstávají konstantní i po opakovaném podávání.

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.

Bylo zjištěno, že absolutní biologická dostupnost z tablety je kolem 77 %. Současný příjem potravy neovlivňuje AUC, maximální sérovou koncentraci, a 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

Pantoprazol je metabolizován téměř výhradně v játrech. Hlavní cestou metabolizace je demetylace 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 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 populace

Pomalí metabolizátoři

Přibližně 3 % evropské populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a tyto lidé se označují jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus pantoprazolu pravděpodobně katalyzován především

CYP3A4. Po podání jednorázové dávky 40 mg pantoprazolu byla průměrná plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase (AUC) přibližně 6x vyšší u pomalých metabolizátorů než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (aktivní metabolizátoři). Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace se zvýšily asi o 60 %. Tato zjištění nemají 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 se hodnota poločasu u pacientů s jaterní cirhózou (třídy A a B podle Childa) zvyšuje na 7 až 9 hod a hodnoty AUC se zvyšují o faktor 5 až 7, maximální sérové koncentrace se zvyšují jen mírně o faktor 1,5 ve srovnání se zdravými jedinci.

Starší pacienti

Mírné zvýšení AUC a C_{max} u starších dobrovolníků oproti mladším rovněž nebylo 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 významné souvislosti mezi clearance pantoprazolu a věkem nebo tělesnou hmotností. AUC a distribuční objem byly v souladu s hodnotami pro dospělé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalují žádná specifická rizika pro člověka.

Ve dvouletých studiích kancerogenity 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, které nastalo u potkanů během chronického podávání vysokých dávek. Ve dvouletých studiích na hlodavcích byl u potkanů a u myších samic pozorován vyšší výskyt jaterních nádorů, 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 tumorů souvisí se změnami odbourávání tyroxinu v játrech potkanů vyvolanými pantoprazolem. Protože terapeutické dávky u člověka jsou nízké, neočekávají se žádné nežádoucí účinky na štítnou žlázu.

V peri- a postnatální reprodukční studii u potkanů hodnotící vývoj kostí byly pozorovány příznaky toxicity u potomstva (mortalita, nižší průměrná tělesná hmotnost, nižší průměrný přírůstek tělesné hmotnosti a snížený růst kostí) při 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 neodhalily žádné důkazy poškození fertility či teratogenních účinků. Přechod přes placentu byl testován na potkanech a bylo zjištěno, že se zvyšuje s pozdějšími stádii gestace. V důsledku toho je koncentrace pantoprazolu u plodu krátce před porodem zvýšena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Maltitol (E965)
Krosповidon
Sodná sůl karmelosy
Uhličitan sodný (E500)
Kalcium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Sójový lecithin (E322)
Žlutý oxid železitý (E172)
Uhličitan sodný (E500)
Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%
Triethyl-citrát (E1505)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Nylon/Al/PVC/Al blistry a OPA/Al/PVC/Al blistry: 3 roky.
HDPE lahvičky: 2 roky.
Po prvním otevření lahvičky spotřebujte přípravek do 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nylon/Al/PVC/Al blistry.
OPA/Al/PVC/Al blistry.
HDPE lahvičky s PP uzávěrem a vysoušedlem.

Velikost balení

14, 28, 56, 84, 90 a 98 enterosolventních tablet (blistry).
14 a 28 enterosolventních tablet (HDPE lahvičky).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/1049/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 7. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 12. 2021