

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pantomyl 20 mg  
gastrorezistentné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna gastrorezistentná tableta obsahuje 22,55 mg seskvihydrátu sodnej soli pantoprazolu, čo zodpovedá 20 mg pantoprazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta.

Tmavožltá, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s rozmermi približne 4,3 mm x 8,4 mm, na oboch stranách bez potlače.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

*Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší*  
Symptomatická liečba gastroezofageálneho refluxného ochorenia.

Na dlhodobú liečbu a prevenciu relapsu refluxnej ezofagitídy.

*Dospelí*  
Prevencia gastroduodenálnych vredov vyvolaných neselektívnymi nesteroidnými antiflogistikami (non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) u rizikových pacientov, ktorí potrebujú nepretržitú liečbu NSAID (pozri časť 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Odporúčaná dávka

*Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší*

##### Symptomatická liečba gastroezofageálneho refluxného ochorenia

Odporúčaná perorálna dávka je jedna gastrorezistentná tableta Pantomyly 20 mg denne. Zmiernenie symptómov sa vo všeobecnosti dosiahne v priebehu 2 – 4 týždňov. Ak to nepostačuje, zmiernenie symptómov sa zvyčajne dosiahne v priebehu ďalších 4 týždňov. Po dosiahnutí zmiernenia symptómov sa opätovný výskyt symptómov môže kontrolovať použitím režimu 20 mg jedenkrát denne podľa potreby. V prípade, ak sa dostatočná kontrola symptómov nedá udržať liečbou podľa potreby, je možné zvážiť prechod na kontinuálnu liečbu.

#### Dlhodobá liečba a prevencia relapsu refluxnej ezofagitídy

Na dlhodobú liečbu sa odporúča udržiavacia dávka jedna gastrorezistentná tableta Pantomylu 20 mg denne, v prípade výskytu relapsu sa dávka zvýši na 40 mg pantoprazolu denne. Pre takýto prípad je dostupný Pantomyl 40 mg. Po vyličení relapsu sa dávka môže opäť znížiť na 20 mg pantoprazolu.

#### *Dospelí*

#### Prevencia gastroduodenálnych vredov vyvolaných NSAID u rizikových pacientov, ktorí potrebujú nepretržitú liečbu NSAID

Odporúčaná perorálna dávka je jedna gastrorezistentná tableta Pantomylu 20 mg denne.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pediatrická populácia (do veku 12 rokov)*

Pantoprazol sa pre obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť denná dávka 20 mg pantoprazolu (pozri časť 4.4).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Starší ľudia*

U starších ľudí nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa nemajú rozhrýzť alebo rozdrviť, a majú sa prehltnúť vcelku 1 hodinu pred jedlom a zapiť vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú počas liečby pantoprazolom, najmä počas dlhodobej liečby, pravidelne sledovať hladiny pečeňových enzýmov. V prípade zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

##### *Súbežné podávanie s NSAID*

Použitie 20 mg pantoprazolu na prevenciu gastroduodenálnych vredov vyvolaných NSAID sa má obmedziť na pacientov, ktorí vyžadujú kontinuálnu liečbu NSAID a ktorí majú zvýšené riziko vzniku gastrointestinálnych komplikácií. Zvýšené riziko sa má vyhodnotiť na základe individuálnych rizikových faktorov, napr. vysoký vek (> 65 rokov), gastrický alebo duodenálny vred alebo krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu v anamnéze.

##### *Malignity žalúdka*

Symptomatická odpoveď na pantoprazol môže maskovať príznaky malignít žalúdka a môže oddialiť diagnózu. Ak sa objaví akýkoľvek varovný symptóm (napr. výrazné, neúmyselné zníženie telesnej

hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, vracanie krvi, anémia alebo krv v stolici) a je podozrenie na gastrický vred alebo je diagnostikovaný, má sa vylúčiť malignita.

Ak aj napriek primeranej liečbe symptómy pretrvávajú, je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

#### *Súbežné podávanie inhibítorov HIV proteázy*

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia je závislá na kyslom pH v žalúdku, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.5).

#### *Vplyv na absorpciu vitamínu B<sub>12</sub>*

Pantoprazol, rovnako ako všetky lieky blokujúce žalúdočnú kyselinu, môže znižovať absorpciu vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalamínu) z dôvodu hypo- alebo achlórhynie. To je potrebné vziať do úvahy pri dlhodobej liečbe u pacientov so zníženou zásobou vitamínu B<sub>12</sub> v tele alebo s rizikovými faktormi zníženia jeho absorpcie alebo ak sa pozorujú príslušné klinické symptómy.

#### *Dlhodobá liečba*

Pri dlhodobej liečbe majú byť pacienti pod pravidelným dohľadom, obzvlášť ak liečba trvá viac ako 1 rok.

#### *Gastrointestinálne infekcie zapríčinené baktériami*

Liečba pantoprazolom môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií vyvolaných baktériami, ako *Salmonella* a *Campylobacter* alebo *C. difficile*.

#### *Hypomagneziémia*

Závažná hypomagneziémia bola zriedkavo hlásená u pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je pantoprazol, užívaných najmenej tri mesiace, a vo väčšine prípadov jeden rok. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako únava, tetánie, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, môžu však začať nenápadne a môžu sa prehliadnuť. Hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii a/alebo hypokaliémii (pozri časť 4.8). U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagneziémia (a hypomagneziémia spojená s hypokalcémiou a/alebo hypokaliémiou) upravila po doplnení horčíka a ukončení podávania PPI.

U pacientov, u ktorých sa očakáva dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú zdravotnícki pracovníci zvážiť stanovovanie hladín horčíka pred začiatkom liečby PPI a pravidelne počas liečby.

#### *Zlomeniny kostí*

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu, predovšetkým u starších pacientov alebo pri výskyte iných známych rizikových faktorov, mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedrovej kosti, zápästia a chrbtice. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomenín o 10-40 %. Niektoré z týchto zvýšení môžu byť zapríčinené inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú dostať starostlivosť v súlade so súčasnými klinickými smernicami a majú mať dostatočný príjem vitamínu D a vápnika.

#### *Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)*

V súvislosti s používaním pantoprazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť o ich prejavoch a príznakoch a dôkladne sledovať výskyt kožných reakcií.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce takéto reakcie, podávanie pantoprazolu sa má okamžite ukončiť a zvážiť alternatívna liečba.

#### *Subakútny kožný lupus erythematosus (SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus)*

Inhibitory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie lieku Pantomyl 20 mg. Výskyt SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko výskytu SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

#### *Interferencia s laboratórnymi testami*

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba pantoprazolom sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní hladín CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Lieky s farmakokinetikou absorpcie závislou na hodnote pH

Vzhľadom na výraznú a dlhotrvajúcu inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny môže pantoprazol ovplyvňovať absorpciu liekov, u ktorých žalúdočné pH je dôležitým určujúcim faktorom perorálnej biologickej dostupnosti, napr. niektorých azolových antimykotík, ako sú ketokonazol, itraconazol, posakonazol a iných liekov, ako je erlotinib.

#### *Inhibitory HIV proteázy*

Súbežné podávanie pantoprazolu s inhibítormi HIV proteázy, ktorých absorpcia je závislá na kyslom pH v žalúdku, ako je atazanavir, sa neodporúča vzhľadom na významné zníženie ich biologickej dostupnosti (pozri časť 4.4).

Ak je kombinácia inhibítorov HIV proteázy s inhibítorom protónovej pumpy posúdená ako nevyhnutná, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž). Nemá sa prekročiť dávka 20 mg pantoprazolu denne. Môže byť potrebná úprava dávkovania inhibítora HIV proteázy.

#### *Antikoagulanciá kumarínového typu (fenprokumón alebo warfarín)*

Súbežné podávanie pantoprazolu s warfarínom alebo fenprokumónom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu, fenprokumónu alebo medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR). Avšak u pacientov liečených súbežne PPI a warfarínom alebo fenprokumónom boli hlásené prípady zvýšeného INR a protrombínového času. Zvýšenie INR a protrombínového času môže viesť k abnormálnemu krvácaniu, a dokonca aj k úmrtiu. U pacientov liečených pantoprazolom a warfarínom alebo fenprokumónom sa musí sledovať zvýšenie INR a protrombínového času.

#### *Metotrexát*

U niektorých pacientov bolo pri súbežnom užívaní vysokých dávok metotrexátu (napr. 300 mg) a inhibítorov protónovej pumpy hlásené zvýšenie hladín metotrexátu. Preto v prípadoch použitia vysokých dávok metotrexátu, napr. pri rakovine a psoriáze, môže byť potrebné zvážiť dočasné vysadenie pantoprazolu.

#### *Štúdie iných interakcií*

Pantoprazol sa v rozsiahlej miere metabolizuje v pečeni enzýmovým systémom cytochrómu P450. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia systémom CYP2C19, inou metabolickou cestou je oxidácia systémom CYP3A4.

V štúdiách interakcií s liekmi tiež metabolizovanými týmito cestami, ako sú karbamazepín, diazepam, glibenklamid, nifedipín, fenytoín a perorálne kontraceptíva obsahujúce levonorgestrel a etinylestradiol, sa však nezistili žiadne klinicky významné interakcie.

Interakcie pantoprazolu s inými liekmi alebo látkami, ktoré sú metabolizované pomocou rovnakého enzymatického systému nie je možné vylúčiť.

Výsledky mnohých štúdií interakcií dokazujú, že pantoprazol nemá vplyv na metabolizmus zlúčenín metabolizovaných systémom CYP1A2 (ako sú kofeín, teofylín), CYP2C9 (ako sú piroxikam, diklofenak, naproxén), CYP2D6 (ako je metoprolol), CYP2E1 (ako je etanol) ani neinterferuje s p-glykoproteínom, ktorý je spojený s absorpciou digoxínu.

Nezistili sa žiadne interakcie so súbežne podávanými antacidami.

Vykonal sa aj štúdie interakcií pri súbežnom podávaní pantoprazolu s niektorými antibiotikami (klaritromycín, metronidazol, amoxicilín). Žiadne klinicky významné interakcie sa nezistili.

#### Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP2C19

Inhibítory CYP2C19, ako je fluvoxamín môžu zvýšiť systémovú expozíciu pantoprazolu. U pacientov dlhodobo liečených vysokými dávkami pantoprazolu alebo s poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zvážiť zníženie dávky.

Induktory enzýmov, ktoré ovplyvňujú CYP2C19 a CYP3A4, ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu znížiť plazmatické koncentrácie PPI, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom týchto enzymatických systémov.

#### Interakcie pri laboratórnych testoch na drogy

U pacientov liečených pantoprazolom sa vyskytli hlásenia falošne pozitívnych výsledkov pri niektorých skríningových testoch moču na tetrahydrokanabinol (THC). Na overenie pozitívnych výsledkov sa má zvážiť použitie alternatívnej potvrdzovacej metódy.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu pantoprazolu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu pantoprazolu počas gravidity.

### Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie pantoprazolu do materského mlieka. K dispozícii nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pantoprazolu do materského mlieka, avšak zaznamenalo sa vylučovanie do materského mlieka u žien. Pri rozhodnutí o prerušení dojčenia alebo prerušení/oddialení liečby pantoprazolom je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pantoprazolom pre ženu.

### Fertilita

Po podaní pantoprazolu sa v štúdiách na zvieratách nepreukázala zhoršená plodnosť (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pantoprazol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako závraty a poruchy videnia (pozri časť 4.8). V prípade takéhoto postihnutia pacienti nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Dá sa predpokladať, že sa nežiaduce účinky vyskytnú približne u 5 % pacientov.

V nižšie uvedenej tabuľke sú zaznamenané nežiaduce účinky pantoprazolu usporiadané podľa nasledovného hodnotenia frekvencie výskytu:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Na nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh nie je možné aplikovať žiadnu frekvenciu výskytu, preto sa uvádzajú s častotou „neznáme“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky pri pantoprazole zaznamenané v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh.

| <b>Frekvencia</b><br><b>Trieda</b><br><b>orgánových</b><br><b>systémov</b> | <b>Časté</b> | <b>Menej časté</b> | <b>Zriedkavé</b>                                                                        | <b>Veľmi zriedkavé</b>                    | <b>Neznáme</b>                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému                                        |              |                    | agranulocytóza                                                                          | trombocytopénia, leukopénia, pancytopenia |                                                                                                                 |
| Poruchy imunitného systému                                                 |              |                    | precitlivosť (vrátane anafylaktických reakcií a anafylaktického šoku)                   |                                           |                                                                                                                 |
| Poruchy metabolizmu a výživy                                               |              |                    | hyperlipidémia a zvýšenie hladiny lipidov (triglyceridy a cholesterol), zmeny hmotnosti |                                           | hyponatriémia, hypomagneziémia (pozri časť 4.4), hypokalciémia <sup>(1)</sup> , hypokaliémia <sup>(1)</sup>     |
| Psychické poruchy                                                          |              | poruchy spánku     | depresia (a všetky jej zhoršenia)                                                       | dezorientácia (a všetky jej zhoršenia)    | halucinácie, zmätenosť (zvlášť u predisponovaných pacientov, ako aj zhoršenie týchto symptómov, ak už existujú) |

| <b>Frekvencia</b><br><b>Trieda orgánových systémov</b>     | <b>Časté</b>                       | <b>Menej časté</b>                                                                                              | <b>Zriedkavé</b>                   | <b>Veľmi zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b>                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému                                  |                                    | bolesť hlavy, závraty                                                                                           | poruchy chute                      |                        |                                                                                                                                                                                                                |
| Poruchy oka                                                |                                    |                                                                                                                 | poruchy videnia, rozmazané videnie |                        |                                                                                                                                                                                                                |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | glandulárne polypy fundu (benígne) | hnačka, nauzea/ vracanie, abdominálna distenzia a nadúvanie, zápcha, sucho v ústach, bolesť brucha a diskomfort |                                    |                        | mikroskopická kolitída                                                                                                                                                                                         |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |                                    | zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transamináz, $\gamma$ - GGT)                                                | zvýšenie hladiny bilirubínu        |                        | hepatocelulárne poškodenie, žltáčka, hepatocelulárne zlyhávanie                                                                                                                                                |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |                                    | vyrážka/ exantém/ erupcie, svrbenie                                                                             | žihľavka, angioedém                |                        | Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovým i príznakmi (DRESS), multiformný erytém; subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4), fotosenzitivita |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                                    | zlomenina bedrovej kosti, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)                                              | bolesť kĺbov, bolesť svalov        |                        | svalové kŕče ako dôsledok nerovnováhy elektrolytov                                                                                                                                                             |

| Frekvencia<br>Trieda<br>orgánových<br>systémov         | Časté | Menej časté                      | Zriedkavé                                             | Veľmi<br>zriedkavé | Neznáme                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|-------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy<br>obličiek<br>a močových<br>ciest             |       |                                  |                                                       |                    | tubulointer-<br>sticiálna<br>nefritída<br>(TIN)<br>(s možnou<br>progresiou ku<br>zlyhaniu<br>obličiek) |
| Poruchy<br>reprodukčného<br>systému<br>a prsníkov      |       |                                  | gynekomastia                                          |                    |                                                                                                        |
| Celkové<br>poruchy<br>a reakcie<br>v mieste<br>podania |       | slabosť,<br>únava<br>a malátnosť | zvýšenie<br>telesnej<br>teploty,<br>periférny<br>edém |                    |                                                                                                        |

<sup>(1)</sup> Hypokalcémia a/alebo hypokaliémia môžu súvisieť s výskytom hypomagneziémie (pozri časť 4.4)

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú známe symptómy predávkovania u ľudí.

Systémová expozícia po podaní intravenózne dávky do 240 mg počas 2 minút sa tolerovala dobre.

Pantoprazol sa vo veľkej miere viaže na proteíny, preto nie je ľahko dialyzovateľný.

Pri predávkovaní s klinickými symptómami intoxikácie nemožno okrem symptomatickej a podpornej liečby odporúčať žiadne špecifické terapeutické postupy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy  
ATC kód: A02BC02

#### Mechanizmus účinku

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, ktorý špecifickou blokádou protónových púmp parietálnych buniek inhibuje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku.

#### Farmakodynamické účinky

Pantoprazol sa mení na svoju aktívnu formu v kyslom prostredí parietálnych buniek, kde inhibuje enzým  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPázu, t.j. finálny stupeň tvorby kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. Inhibícia závisí



od dávky a ovplyvňuje bazálnu aj stimulovanú sekréciu kyseliny. U väčšiny pacientov dochádza k vymiznutiu symptómov do 2 týždňov. Tak ako u iných inhibítorov protónovej pumpy a inhibítorov H<sub>2</sub> receptorov, aj liečba pantoprazolom spôsobuje zníženú kyslosť v žalúdku a úmerne so znížením kyslosti zvyšuje hladinu gastrínu. Zvýšenie hladiny gastrínu je reverzibilné. Keďže sa pantoprazol viaže na enzým distálne k úrovni bunkového receptora, môže ovplyvniť sekréciu kyseliny chlorovodíkovej nezávisle od stimulácie inými látkami (acetylcholín, histamín, gastrín). Účinok je rovnaký, či sa liek podáva perorálne alebo intravenózne.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hladiny gastrínu nalačno sa zvyšujú po podaní pantoprazolu. Pri krátkodobom používaní vo väčšine prípadov neprekračujú hornú hranicu referenčného rozpätia. Počas dlhodobej liečby sa hladiny gastrínu vo väčšine prípadov zdvojnásobujú. Nadmerné zvýšenie sa však vyskytuje len v ojedinelých prípadoch. V dôsledku toho sa u menšieho počtu pacientov počas dlhodobej liečby pozoruje mierne až stredne závažné zvýšenie počtu špecifických endokrinných buniek (endocrine cells, ECL) v žalúdku (jednoduchá až adenomatoidná hyperplázia). Avšak podľa doposiaľ uskutočnených štúdií sa tvorba karcinoidných prekursorov (atypická hyperplázia) alebo gastrických karcinoidov, ktoré sú popísané v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3), u ľudí nezistila.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekréciu kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdku. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

Na základe výsledkov štúdií na zvieratách nie je možné úplne vylúčiť vplyv dlhodobej liečby pantoprazolom prekračujúcej jeden rok na endokrinné parametre štítnej žľazy.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Pantoprazol sa rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje už po jednej jednorazovej perorálnej dávke 20 mg. V priemere sa maximálne sérové koncentrácie s hodnotou približne 1 – 1,5 µg/ml dosahujú asi 2,0 – 2,5 hodiny po podaní, a tieto hodnoty zostávajú konštantné po opakovanom podaní. Farmakokinetika po jednorazovom alebo opakovanom podaní sa nemení. Pri rozpätí dávok od 10 do 80 mg zostáva kinetika pantoprazolu v plazme po perorálnom aj intravenóznom podaní lineárna. Preukázalo sa, že absolútna biologická dostupnosť z tablety je okolo 77 %. Súbežný príjem potravy nemá žiaden vplyv na AUC, maximálnu sérovú koncentráciu, a teda ani na biologickú dostupnosť. Súbežný príjem potravy má vplyv len na variabilitu času oneskorenia absorpcie.

### Distribúcia

Väzba pantoprazolu na sérové bielkoviny je 98 %. Distribučný objem je okolo 0,15 l/kg.

### Biotransformácia

Liečivo sa metabolizuje takmer úplne v pečeni. Hlavnou metabolickou cestou je demetylácia prostredníctvom CYP2C19 s následnou sulfátovou konjugáciou, inou metabolickou cestou je oxidácia prostredníctvom CYP3A4.

### Eliminácia

Terminálny polčas je približne 1 hodina a klírens okolo 0,1 l/hod/kg. Zaznamenalo sa niekoľko prípadov jedincov so spomaleným vylučovaním. Vzhľadom na špecifickú väzbu pantoprazolu na protónové pumpy parietálnych buniek polčas vylučovania nekoreluje s oveľa dlhším trvaním účinku (inhibícia sekrécie kyseliny).

Eliminácia obličkami je hlavnou cestou vylučovania (okolo 80 %) metabolitov pantoprazolu, zvyšok sa vylúči stolicou. Hlavným metabolitom v sére aj v moči je desmetylpantoprazol konjugovaný so sulfátom. Polčas hlavného metabolitu (približne 1,5 hod) nie je oveľa dlhší ako polčas pantoprazolu.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Slabí metabolizéri*

Približne 3 % európskej populácie nemajú funkčný enzým CYP2C19, preto sa nazývajú slabí metabolizéri. U týchto jedincov metabolizmus pantoprazolu pravdepodobne katalyzuje hlavne CYP3A4. Po jednorazovom podaní 40 mg pantoprazolu bola priemerná plocha pod krivkou vyjadrujúcou vzťah plazmatickej koncentrácie a času približne 6-násobne vyššia u slabých metabolizérov ako u jedincov s funkčným enzýmom CYP2C19 (silní metabolizéri). Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia bola vyššia približne o 60 %. Tieto zistenia nemajú žiaden dopad na dávkovanie pantoprazolu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane dialyzovaných pacientov) sa zníženie dávky neodporúča. Tak ako u zdravých jedincov, polčas pantoprazolu je krátky. Len veľmi malé množstvo pantoprazolu je dialyzovateľné. Hoci má hlavný metabolit mierne predĺžený polčas (2 – 3 hod), vylučovanie je relatívne rýchle a nedochádza ku kumulácii.

#### *Porucha funkcie pečene*

Napriek tomu, že u pacientov s cirhózou pečene (triedy A a B podľa Childa) sa hodnoty polčasu zvyšujú na 3 až 6 hodín a hodnoty AUC sa zvyšujú 3 – 5-násobne, maximálna sérová koncentrácia sa v porovnaní so zdravými jedincami zvýši iba nepatrne 1,3-násobne.

#### *Starší ľudia*

Mierne zvýšenie AUC a  $C_{max}$  u starších dobrovoľníkov v porovnaní s mladšími tiež nie je klinicky významné.

### Pediatrická populácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 20 alebo 40 mg pantoprazolu deťom vo veku 5 – 16 rokov boli hodnoty AUC a  $C_{max}$  v rozmedzí zodpovedajúcom hodnotám u dospelých.

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky pantoprazolu 0,8 alebo 1,6 mg/kg deťom vo veku 2 – 16 rokov nebol signifikantný vzťah medzi klírensom pantoprazolu a vekom alebo hmotnosťou. AUC a distribučný objem zodpovedali údajom u dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dvojročných štúdiách karcinogenity na potkanoch sa zistili neuroendokrinné nádory. Okrem toho sa zistili skvamocelulárne papilómy v ústí pažeráka potkanov. Mechanizmus, ktorý vedie k tvorbe gastrických karcinoidov spôsobených substituovanými benzimidazolmi, sa starostlivo skúmal a dovoľuje vysloviť záver, že ide o sekundárnu reakciu na značné zvýšenie sérových hladín gastrínu, ktoré sa vyskytuje u potkanov počas dlhodobej liečby vysokými dávkami. V dvojročných štúdiách na hlodavcoch sa pozoroval zvýšený počet nádorov pečene u potkanov a u samíc myší, čo sa interpretovalo ako dôsledok vysokého stupňa metabolizmu pantoprazolu v pečeni.

Nepatrne zvýšenie neoplastických zmien štítnej žľazy sa zaznamenalo v skupine potkanov, ktorým sa podávali najvyššie dávky (200 mg/kg). Výskyt týchto nádorov súvisí so zmenami vyvolanými pantoprazolom pri odbúravaní tyroxínu v pečeni potkanov. Vzhľadom na to, že terapeutická dávka u človeka je nízka, neočakávajú sa žiadne škodlivé účinky na štítnu žľazu.

V peri-postnatálnej reprodukčnej štúdii u potkanov navrhutej na stanovenie vývoja kosti, prejavy toxicity u potomstva (mortalita, nižšia priemerná telesná hmotnosť, nižší priemerný prírastok telesnej hmotnosti a znížená tvorba kostnej drene) sa sledovali pri expozícii ( $C_{max}$ ) približne 2-násobnej klinickej expozícii u ľudí. Na konci fázy zotavenia, parametre kostnej drene boli v rámci skupín podobné a telesné hmotnosti tiež smerovali k reverzibilite po období zotavenia bez lieku. Zvýšená mortalita bola hlásená iba mláďat potkanov pred odstavením (vo veku do 21 dní), ktorá podľa odhadov zodpovedá mláďatám do veku 2 rokov. Význam týchto zistení pre pediatrickú populáciu je nejasný. V predchádzajúcej peri-postnatálnej štúdii u potkanov pri mierne vyšších dávkach neboli zistené nežiaduce účinky pri 3 mg/kg v porovnaní s nízkou dávkou 5 mg/kg v tejto štúdii.

Štúdie nepreukázali zhoršenú plodnosť alebo teratogénne účinky.

Prestup pantoprazolu placentou sa skúmal u potkanov, pričom sa zistilo, že sa zvyšuje s pokračujúcou gestáciou. V dôsledku toho je koncentrácia pantoprazolu v plode krátko pred pôrodom zvýšená.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

uhličitan sodný(E 500)

manitol (E 421)

krospovidón

povidón (K-90)

kalciumstearát

#### *Gastrorezistentný obal*

kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1)

nátriumlaurylsulfát

polysorbát 80 (E 433)

trietylcitrát (E 1505)

#### *Filmový obal*

hypromelóza (E 464)

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 400

žltý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

HDPE fľaše: čas použiteľnosti po prvom otvorení: 100 dní.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Blistrové balenie: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

PVC/PE/PVdC blistrové balenie: uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

HDPE fľaše: nádobu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Balenie v HDPE fľaši pozostáva z bielej HDPE fľaše s okrúhlym hrdlom, s bielym nepriehľadným polypropylénovým (PP) skrutkovacím uzáverom s indukčne tesniacou vložkou. Fľaša tiež obsahuje nádobu s vysušovadlom (silikagél) alebo vrečko s vysušovadlom „2 v 1“ (silikagél a aktívne uhlie).

Blistrové balenie pozostáva z hliníkových blistrov s vrstvou alebo bez vrstvy vysušovadla, balených v papierových škatuliach.

PVC/PE/PVdC blistrové balenie pozostáva z blistrov s hliníkovou krycou fóliou, balených v papierových škatuliach.

Fľaše: veľkosti balenia po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 tabliet.

Blistre: veľkosti balenia po 7, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 56 x 1, 70, 70 x 1, 96, 98 tabliet.

PVC/PE/PVdC blistre: veľkosti balenia po 7, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

09/0253/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. apríla 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2024