

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantopraz 20 mg, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera: 20 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*) w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 19,06 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Podłużna tabletki koloru żółtego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

- Objawowa postać choroby refluksowej przełyku.
- Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Dorośli

- Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym stosowaniem niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego stosowania NLPZ (patrz punkt 4.4).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Tabletki dojelitowe zażywać 1 godzinę przed posiłkami, w całości, bez rozgryzania i żucia, popijając wodą.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Objawowa postać choroby refluksowej przełyku

Zalecana dawka doustna produktu Pantopraz 20 mg to 1 tabletki 20 mg raz na dobę.

Objawy ustępują zwykle po 2-4 tygodniach leczenia.

Jeśli działanie nie jest wystarczające, lek należy stosować przez kolejne 4 tygodnie.

Po ustąpieniu objawów, objawy nawracające można kontrolować stosując 1 tabletkę Pantopraz 20 mg raz na dobę w razie potrzeby („na żądanie”). W przypadku niemożności opanowania objawów przy dawkowaniu w razie potrzeby („na żądanie”) można rozważyć ponowne stosowanie produktu w sposób ciągły.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

W długotrwałym leczeniu zaleca się 1 tabletkę Pantopraz 20 mg raz na dobę jako dawkę podtrzymującą.

Jeśli wystąpi nawrót choroby, dawkę tę można zwiększyć do 40 mg pantoprazolu na dobę. W tym przypadku zalecane jest stosowanie produktu Pantopraz 40 mg. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można zmniejszyć ponownie do 20 mg pantoprazolu na dobę.

Dorośli

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym stosowaniem nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego stosowania NLPZ

Zalecana dawka to 1 tabletkę produktu Pantopraz 20 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt Pantopraz 20 mg nie jest zalecany u dzieci poniżej 12 lat, ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Podanie doustne.

Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać, należy je przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem, połykając w całości i popijając wodą.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w okresie leczenia pantoprazolem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania produktu, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać podawanie leku (patrz punkt 4.2).

Równoczesne podawanie z NLPZ

Stosowanie produktu Pantopraz 20 mg w zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów leczonych nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów, u których konieczne jest kontynuowanie leczenia NLPZ i występuje u nich zwiększone ryzyko powstania zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych powinno być określone zgodnie z indywidualnymi czynnikami ryzyka, m.in. podeszłym wiekiem (powyżej 65 lat), owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy, krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Wystąpienie objawów alarmowych

W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie .

Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

Równoczesne podawanie z atazanawirem

Równoczesne podawanie atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli podawanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej ocenia się jako konieczne, zaleca się dokładną kliniczną kontrolę (np. miano wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

Pantoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ oraz obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

Długotrwała terapia

W przypadku długotrwałego leczenia, szczególnie, dłuższego niż 1 rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Przypuszcza się, że pantoprazol, tak jak i inne inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors - PPIs), może zwiększać ilość bakterii naturalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stosowanie produktu Pantopraz 20 mg może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* i *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), do których należy pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące i w większości przypadków dłużej niż jeden rok, opisywano przypadki ciężkiej hipomagnezemia. Objawy ciężkiej hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, mogą rozwinąć się w sposób utajony i w związku z tym nie być rozpoznane. U pacjentów z największym nasileniem hipomagnezemia zaprzestanie stosowania inhibitorów pompy protonowej oraz rozpoczęcie leczenia suplementacyjnego magnezem prowadziło do poprawy.

U pacjentów mających przyjmować inhibitory pompy protonowej przez dłuższy czas oraz u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej z lekami takimi jak digoksyna lub innymi lekami (np. diuretyki), które mogą powodować hipomagnezemia, pracownicy ochrony zdrowia powinni rozważyć badanie stężenia magnezu przed rozpoczęciem terapii inhibitorami pompy protonowej, jak i okresowo w jej trakcie.

Złamania kości

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (powyżej 1 roku), może nieznacznie zwiększyć ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa, szczególnie u osób w starszym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Pantopraz 20 mg. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie lekiem Pantopraz 20 mg na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych leków

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH w żołądku, np. niektóre azole przeciwgrzybicze jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i inne leki jak erlotynib.

Leki stosowane w terapii HIV (atazanawir)

Równoczesne podawanie atazanawiru i innych leków stosowanych w terapii HIV, których wchłanianie zależy od pH, z inhibitorami pompy protonowej może powodować istotne zmniejszenie biodostępności leków stosowanych w terapii HIV i może wpływać na skuteczność tych leków. Dlatego równoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Przeciwwązropowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem a fenprokumonem lub warfaryną oraz nie stwierdzono występowania zmiany wartości INR (ang. international normalized ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości INR oraz czasu protrombinowego. Wzrost wartości INR oraz czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwwązropowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego / INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Metotreksat

U niektórych pacjentów zaobserwowano, że równoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu (np. 300 mg) z inhibitorami pompy protonowej prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego też u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu, np. w chorobie nowotworowej lub łuszczycy należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania pantoprazolu.

Inne badania dotyczące interakcji

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Badania interakcji z innymi substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina, i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestriadol nie wykazały klinicznie istotnych interakcji.

Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub związkami metabolizowanymi przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

Wyniki z zakresu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie koliduje z zależnym od P-glikoproteiny wchłanianiem digoksyny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi kwas solny.

Przeprowadzono również badania interakcji, w których podawano pantoprazol jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksyliny). Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji.

Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19

Inhibitory cytochromu CYP2C19, takie jak fluwoksamina mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na pantoprazol. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów leczonych długotrwale dużymi dawkami pantoprazolu lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Induktory enzymów cytochromu CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać w osoczu stężenie inhibitorów pompy protonowej, metabolizowanych przez te układy enzymatyczne.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Umiarkowana ilość danych u kobiet w ciąży (pomiędzy 300-1000 kobiet w ciąży) nie wskazuje, aby produkt Pantopraz 20 mg powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód i noworodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Pantopraz 20 mg nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego, jednak istnieją doniesienia o takim przenikaniu. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego też, decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać stosowanie produktu Pantopraz 20 mg należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Pantopraz 20 mg.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono zaburzenia płodności po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8. Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (ang. ADRs - adverse drug reactions). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u około 1% pacjentów to: biegunka i ból głowy.

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$),

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie jest możliwe zastosowanie klasyfikacji częstości, dlatego ich częstość jest oznaczona jako „nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione od najcięższych do najmniej ciężkich.

Tabela nr 1. Działania niepożądane związane ze stosowaniem pantoprazolu zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			agranulocytoza	małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała		hiponatremia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), hipokalcemia ¹ , hipokaliemia

Zaburzenia psychiczne		zaburzenia snu	depresja (i wszystkie agrawacje)	dezorientacja (i wszystkie agrawacje)	omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	biegunka, nudności i (lub) wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia; suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w nadbrzuszu			mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	zwiększenie stężenia bilirubiny		uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna / wyprysk / wykwitwy skórne, świąd	pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy		zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	bóle stawów, bóle mięśni		skurcze mięśni ⁽²⁾

Zaburzenia nerek i dróg moczowych					śródmiażdżowe zapalenie nerek (z możliwością pogorszenia czynności nerek do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	podwyższenie temperatury ciała, obrzęki obwodowe		

1. Hipokalcemia związana z hipomagnezemią

2. Skurcze mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie w ciągu 2 minut były dobrze tolerowane.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, należy zastosować rutynowe postępowanie w zatruciach.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej.

Kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H⁺/K⁺ ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie

objawów osiągnięte jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H₂, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększania wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Wydzielanie gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową na poziomie receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

Wartości stężenia gastryny na czczo ulegają zwiększeniu pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w sporadycznych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego ECL (ang. enterochromaffin-like cell) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak, zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, powstawanie zmian przedrakowych (rozrost atypowy) czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), nie było obserwowane u ludzi.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

W przypadku długotrwałej terapii, gdy leczenie pantoprazolem trwa ponad rok, zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 20 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie po 2,0 – 2,5 godziny po podaniu i wynosi około 1,0- 1,5 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość pola pod krzywą (ang. AUC) i maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}), a tym samym na dostępność biologiczną. Równoczesne przyjmowanie pokarmu może wpłynąć na opóźnienie działania leku.

Dystrybucja

Pantoprazol wiąże się z białkami krwi w około 98%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg.

Metabolizm

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzężaniem z siarczanem, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Eliminacja

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie eliminacji. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres

półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu solnego).

Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

Liniowość lub nieliniowość

Nie ma różnic w farmakokinetyce leku po pojedynczym i wielokrotnym podaniu. W zakresie dawek 10 do 80 mg kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Charakterystyka u pacjentów/szczególne grupy pacjentów

U około 3% populacji europejskiej, określonej jako słabo metabolizująca, nie występuje funkcjonalny enzym CYP2C19. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu było 6 razy większe u osób słabo metabolizujących w porównaniu do osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (intensywnie metabolizujący). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu wzrosły o około 60%. Dane te nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u chorych poddawanych dializie). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal sprawne i nie dochodzi do kumulacji leku.

U chorych z marskością wątroby (klasa A i B według Child-Pugh) okres półtrwania wydłuża się do 3-6 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-5-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenia maksymalnego (C_{max}) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku także nie jest klinicznie istotne.

Dzieci

Po podaniu dzieciom w wieku 5 – 16 lat pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu wartości AUC i C_{max} odpowiadały zakresowi wartości dla dorosłych.

Po pojedynczym podaniu dożylnym dzieciom w wieku 2 – 16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto, w jednym badaniu u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego podawania pantoprazolu w dużych dawkach.

W dwuletnich badaniach nad gryzoniami zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W przypadku szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, niższa średnia masa ciała, niższy średni przyrost masy ciała i zmniejszony wzrost kości) przy ekspozycji (C_{max}) odpowiadającej około 2-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upływie okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Zwiększoną śmiertelność obserwowano jedynie w przypadku młodych szczurów przed zakończeniem karmienia mlekiem matki (w wieku do 21 dni), które szacunkowo odpowiadają wiekiem niemowlętom w wieku do 2 lat. Znaczenie tej obserwacji dla populacji dzieci i młodzieży nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie okołoporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogenne.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku do krążenia płodowego w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II 85F32081 Yellow:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Lak z żółcią chinolinową (E 104)

Otoczka dojelitowa:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%

Polisorbat 80

Sodu laurylosiarczan

Trietylu cytrynian

Talk

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata – dla pojemnika z HDPE

2,5 roku – dla blistra z folii Aluminium/Aluminium

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE z zakrętką ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierający odpowiednio 14, 28 lub 30 tabletek dojelitowych w tekturowym pudełku.

Blister z folii Aluminium/Aluminium z warstwą pochłaniającą wilgoć zawierający tabletki dojelitowe. Opakowanie jednostkowe zawiera odpowiednio 14, 28, 30 lub 56 tabletek dojelitowych umieszczonych w blistrach w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15835

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 lutego 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.11.2020