

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Panprazox, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 20 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każda tabletki dojelitowa zawiera 2,70 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o gładkiej powierzchni o wymiarach 8 mm x 5,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Panprazox 20 mg jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej w:

- objawowej postaci choroby refluksowej przełyku.
- długotrwałym leczeniu i zapobieganiu nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Panprazox 20 mg jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Objawowa postać choroby refluksowej przełyku

Zalecana dawka doustna to jedna tabletki produktu Panprazox 20 mg na dobę. Ustąpienie objawów następuje zwykle w ciągu 2-4 tygodni. Jeśli nie jest to wystarczające, wyleczenie uzyskuje się na ogół w ciągu kolejnych 4 tygodni. Po ustąpieniu objawów, nawroty można kontrolować, stosując 20 mg pantoprazolu raz na dobę w razie konieczności („na żądanie”). Jeśli pomimo stosowania pantoprazolu „na żądanie” objawy nie ustąpią, należy rozważyć zmianę na leczenie długotrwałe w sposób ciągły.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

W długotrwałym leczeniu zaleca się stosowanie dawki podtrzymującej 20 mg pantoprazolu na dobę. Jeśli wystąpi nawrót choroby dawkę zwiększa się do 40 mg pantoprazolu na dobę. W takich

przypadkach można zastosować produkt Panprazox, 40 mg tabletki dojelitowe. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można ponownie zmniejszyć do 20 mg pantoprazolu na dobę.

Dorośli

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym stosowaniem niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka, którzy wymagają stałego stosowania NLPZ.

Zalecana dawka to 1 tabletkę produktu Panprazox 20 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 12 lat

Nie zaleca się stosowania produktu Panprazox 20 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać. Należy je połykać w całości, na jedną godzinę przed posiłkiem, 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych podczas leczenia pantoprazolem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania produktu. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Stosowanie jednocześnie z NLPZ

Stosowanie produktu leczniczego Panprazox 20 mg w zapobieganiu owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy spowodowanym przez niselektywne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia za pomocą NLPZ i należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Ocena narażenia powinna być przeprowadzana w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka, takie jak podeszły wiek (> 65 lat), występowanie w wywiadzie owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy albo krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Nowotwór żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (np. niezamierzona znaczna utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, krwiste wymioty, niedokrwistość lub smoliste stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy

wykluczyć ich podłoże nowotworowe.

Jeśli objawy utrzymują się mimo prawidłowego leczenia, należy rozważyć wykonanie dalszych badań.

Równoczesne podawanie z inhibitorami proteazy wirusa HIV

Nie zaleca się podawania pantoprazolu jednocześnie z inhibitorami proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak atazanawir, gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.5).

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

Pantoprazol, podobnie jak inne leki hamujące wytwarzanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) w następstwie hipo- lub achlorhydrii. Należy to brać pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami organizmu lub czynnikami ryzyka zmniejszenia wchłaniania witaminy B₁₂ w przypadku długotrwałego leczenia, lub jeśli wystąpią odpowiednie objawy kliniczne.

Długotrwałe leczenie

W przypadku długotrwałego leczenia, w szczególności dłuższego niż 1 rok, pacjenci powinni być objęci regularną kontrolą lekarską.

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Leczenie produktem Panprazox 20 mg może powodować niewielki wzrost ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych bakteriami z rodziny *Salmonella* i *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*, PPIs), jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki występowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyżka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub produktami leczniczymi mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli stosowane długotrwałe w dużych dawkach (> 1 roku), mogą u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych uznanych czynników ryzyka, w nieznacznym stopniu zwiększać ryzyko wystąpienia złamań kości stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko wystąpienia złamań o 10-40%. Zwiększenie ryzyka może również wynikać z innych czynników. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni być poddani opiece zgodnej z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni spożywać odpowiednią ilość witaminy D oraz 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 Panprazox. 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 produktem Panprazox 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.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH

Ze względu na silne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie produktów leczniczych w postaci doustnej, których biodostępność jest zależna od pH soku żołądkowego, np. niektórych azolowych środków przeciwgrzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i innych leków, np. erlotynib.

Inhibitory proteazy wirusa HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania pantoprazolu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak atazanawir, gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.4).

Jeśli konieczne jest jednoczesne podanie inhibitorów proteazy wirusa HIV z inhibitorem pompy protonowej zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (np. miano wirusa). Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora proteazy wirusa HIV.

Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Równoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonem nie miało wpływu na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu lub na zmianę wartości INR (ang. *international normalized ratio* - międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jednakże odnotowano zwiększenie wartości INR oraz czasu protrombinowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej oraz warfarynę lub fenprokumon. Wzrost wartości INR oraz czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. U pacjentów leczonych jednocześnie pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem konieczne może być monitorowanie wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

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 interakcji

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem układu izoenzymów cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przy udziale CYP2C19; a inne szlaki metaboliczne obejmują utlenianie z udziałem CYP3A4.

W badaniach interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane tymi samymi szlakami metabolicznymi, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazano klinicznie istotnych interakcji.

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

Wyniki szeregu badań interakcji wskazują, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych z udziałem CYP1A2 (takich jak kofeina, teofilina), CYP2C9 (takich jak

piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (takich jak metoprolol), CYP2E1 (takich jak etanol) ani nie zmienia zależnego od p-glikoproteiny wchłaniania digoksyny.

Nie stwierdzono również interakcji z przyjmowanymi równocześnie lekami zobojętniającymi sok żołądkowy.

Przeprowadzono również badania interakcji, w których podawano pantoprazol jednocześnie z antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). Nie stwierdzono 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 Panprazox powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód i noworodka. W badaniach na zwierzętach stwierdzono szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu Panprazox w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że pantoprazol przenika 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 należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać się od stosowania produktu Panprazox biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

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

Pantoprazol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny 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

Działania niepożądane (ang. *Adverse Drug Reactions* - ADRs) występują zazwyczaj u około 5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka i ból głowy, występujące u około 1% pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania pantoprazolu, uszeregowane według następującej klasyfikacji 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być

określona na podstawie dostępnych danych).

Nie można określić częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, dlatego wymienione są one pod częstością „nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymieniane zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu, które wystąpiły podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu leku 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			Hiperlipidemia i zwiększone stężenie lipidów (trójglicerydów, cholesterolu); Zmiana masy ciała		Hiponatremia, hipomagnezemia [Patrz punkt 4.4] Hipokalcemia ⁽¹⁾ Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i jej zaostrzenia)	Dezorientacja i jej zaostrzenia	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów wrażliwych, 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/wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w jamie brzusznej			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferazy, γ -GT)	Zwiększone stężenie bilirubiny		Uszkodzenie hepatocytów; Żółtaczka; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/wyprysk, wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		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		Złamanie kości stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcz mięśni ⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (niekiedy postępujące do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższona temperatura ciała; Obrzęk obwodowy		

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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podane dożylnie w ciągu 2 minut były dobrze tolerowane. Pantoprazol w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, co sprawia, że nie jest łatwo usuwany przez dializę.

W razie przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, brak specjalnych zaleceń dotyczących leczenia, oprócz leczenia objawowego i podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej
kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem. Hamuje on wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez swoiste blokowanie pompy protonowej komórek okładzinowych.

Pantoprazol ulega przekształceniu do postaci czynnej w kwaśnym środowisku kanalików komórek okładzinowych żołądka. Hamuje on znajdujący się tam enzym H^+ , K^+ -ATPazę, który bierze udział w ostatniej fazie wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Hamowanie to jest zależne od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów uzyskuje się w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej i wynikające stąd proporcjonalne zwiększenie wydzielania gastryny. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem poza poziomem receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Efekt jest taki sam niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenia gastryny na czczo ulegają zwiększeniu w wyniku podawania pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków wartości stężenia nie przekraczają górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia stężenia gastryny ulegają podwojeniu w większości przypadków. Jednak nadmierny wzrost występuje tylko w pojedynczych przypadkach. W wyniku tego w niewielkiej ilości przypadków podczas długotrwałego leczenia obserwuje się mały lub umiarkowany wzrost liczby swoistych komórek endokrynych (ECL) w żołądku (rozrost prosty lub gruczolakowaty). Jednak na podstawie dotychczasowych badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) można wykluczyć powstawanie stanów przedrakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka u człowieka.

W oparciu o wyniki badań na zwierzętach nie można wykluczyć wpływu długotrwałego leczenia pantoprazolem (powyżej jednego roku) na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy oraz enzymy wątrobowe.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest już nawet po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg. Maksymalne stężenia w surowicy wynoszą 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ po upływie około 2,0 - 2,5 godzin od podania. Wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym. Nie ma różnic w farmakokinetyce leku po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawki. W zakresie

dawk od 10 do 80 mg kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Biodostępność bezwzględna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na AUC, maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu zwiększało tylko zmienność opóźnienia działania leku (ang. *lag-time*).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Pantoprazol jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, po której następuje sprzężanie z siarczanem; inne szlaki metaboliczne obejmują utlenianie z udziałem CYP3A4.

Eliminacja

Klirens wynosi około 0,1/h/kg, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 godzinę. 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 w fazie eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu).

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) jest nieznacznie dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci wolno metabolizujący

U około 3% populacji europejskiej występuje brak aktywnego enzymu CYP2C19; są to osoby wolno metabolizujące. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole pod krzywą stężenia leku od czasu (AUC) było około 6 razy większe u osób wolno metabolizujących niż u osób mających aktywny enzym CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie maksymalne stężenie w surowicy zwiększało się o około 60%. Te dane nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane w przypadku stosowania pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). Podobnie jak u osób zdrowych, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko bardzo niewielkie ilości pantoprazolu mogą być usuwane metodą dializy. Mimo że okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie nadal jest szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Chociaż u pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Child) okresy półtrwania zwiększały się do 3 - 6 godzin, a wartości AUC wzrastały 3-5-krotnie, to maksymalne stężenie w surowicy zwiększało się tylko nieznacznie (1,3-krotnie) w porównaniu z wartościami obserwowanymi u osób zdrowych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC i C_{max} u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami młodszymi nie jest klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

Po podaniu dzieciom w wieku 5-16 lat pojedynczej dawki doustnej pantoprazolu, 20 mg lub 40 mg wartości AUC i C_{max} pozostawały w tym samym zakresie, co analogiczne wartości obserwowane u dorosłych. Po podaniu dzieciom w wieku 2-16 lat pojedynczej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg pantoprazolu

dożylnie nie obserwowano znaczącej korelacji pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartości AUC i C_{max} były podobne jak u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz genotoksyczności, nie wskazują na istotne ryzyko dla ludzi.

W dwuletnim badaniu dotyczącym działania rakotwórczego u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto, u szczurów obserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka pod wpływem podstawionych pochodnych benzoimidazolu został dokładnie zbadany. Na tej podstawie można wnioskować, że jest to wtórna reakcja na masywne wzrosty stężeń gastryny w surowicy, które występują u szczurów podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami pantoprazolu. W dwuletnich badaniach u gryzoni obserwowano zwiększenie liczby nowotworów wątroby u szczurów (tylko w jednym badaniu na szczurach) i u samic myszy. Zostało to zinterpretowane jako wynik znacznego tempa metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

Nieznaczne zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy obserwowano w grupie szczurów otrzymujących największą dawkę (200 mg/kg). Występowanie tych nowotworów było związane z wywołanymi przez pantoprazol zmianami rozpadu tyroksyny w wątrobie szczurów. Ponieważ dawka lecznicza u człowieka jest mała, nie należy oczekiwać działań niepożądanych dotyczących tarczycy.

W badaniach reprodukcji na zwierzętach obserwowano objawy niewielkiej fetotoksyczności u samic, którym podawano dawkę powyżej 5 mg/kg.

Badania nie wykazały zaburzeń płodności lub działania teratogennego. Przenikanie przez łożysko badano u szczurów i stwierdzono, że zwiększa się ono w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu wzrasta na krótko przed urodzeniem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Disodu fosforan bezwodny
Mannitol (75-315 μm) (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian (pochodzenia roślinnego)

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (Typ 6 cP)
Trietylu cytrynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 14, 15, 28, 30, 60 lub 100 tabletek dojelitowych.
2. Butelka HDPE, z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 14, 15, 28, 30, 60 lub 100 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17489

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.12.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.10.2019 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Decyzją RMS z dnia 11.10.2019 r.