

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol Beximco, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki dojelitowa zawiera 69,88 mg mannitolu.

Każda tabletki dojelitowa zawiera 0,1 mg lecytyny (sojowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe

Pantoprazol Beximco 40 mg są to tabletki dojelitowe, żółte, owalne, obustronnie wypukłe, o wielkości około 4,0 mm, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli

- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) z odpowiednią antybiotykoterapią u pacjentów z owrzodzeniami związanymi z *H. pylori*.
- Wrzody żołądka i dwunastnicy
- Zespół Zollingera i Ellisona oraz inne stany patologiczne związane z nadmiernym wydzielaniem hormonów

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Refluksowe zapalenie przełyku.

Zalecana dawka to jedna tabletki 40 mg Pantoprazol Beximco, tabletki dojelitowe na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (do 2 tabletek na dobę), zwłaszcza, gdy nie było reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj leczenie refluksowego zapalenia przełyku trwa przynajmniej 4 tygodnie. Jeśli to nie wystarczy, wyzdrowienie zazwyczaj osiąga się w ciągu 4 tygodni.

Dorośli

Eradykacja *H. pylori* w połączeniu z dwoma odpowiednimi antybiotykami

U pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku obecności *H. pylori* z owrzodzeniem żołądka i dwunastnicy, likwidacja bakterii za pomocą leczenia złożonego powinna zakończyć się sukcesem. Należy wziąć pod uwagę oficjalne lokalne wytyczne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii oraz właściwego zastosowania i przepisywania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych. W zależności od wzoru oporności, zaleca się następujące terapie złożone w celu likwidacji *H. pylori*:

- a) dwa razy na dobę jedna tabletką Pantoprazol Beximco 40 mg tabletki dojelitowe + dwa razy na dobę 1000 mg amoksycyliny + dwa razy na dobę 500 mg klarytromycyny;
- b) dwa razy na dobę jedna tabletką Pantoprazol Beximco 40 mg, tabletki dojelitowe + dwa razy na dobę 400 – 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tinidazolu) + dwa razy na dobę 250 – 500 mg klarytromycyny;
- c) dwa razy na dobę jedna tabletką Pantoprazol Beximco 40 mg, tabletki dojelitowe + dwa razy na dobę 1000 mg amoksycyliny + 400 – 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tinidazolu) dwa razy na dobę.

W leczeniu skojarzonym do eradykacji bakterii *H. pylori* drugą tabletkę produktu leczniczego Pantoprazol Beximco 40 mg należy przyjąć 1 godzinę przed wieczornym posiłkiem. Pacjent poddawany jest leczeniu skojarzonemu zazwyczaj przez 7 dni. Można je przedłużyć o kolejne 7 dni. Całkowity czas trwania terapii nie może przekraczać 14 dni. Jeśli, w celu zapewnienia całkowitego wygojenia owrzodzeń, wskazane jest dalsze stosowanie pantoprazolu, należy zastanowić się nad zalecanym dawkowaniem u pacjentów z wrzodami żołądka i dwunastnicy. Poniższe wytyczne w zakresie dawkowania odnoszą się do monoterapii pantoprazolem, jeśli leczenie skojarzone nie jest możliwe, np. u pacjentów z negatywnym wynikiem w kierunku obecności *H. pylori*.

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletką produktu leczniczego Pantoprazolu Beximco 40 mg tabletki dojelitowe na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może zostać podwojona (do 2 tabletek produktu leczniczego Pantoprazol Beximco 40 mg tabletki dojelitowe na dobę) zwłaszcza, gdy nie było reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj leczenie choroby wrzodowej żołądka trwa przynajmniej 4 tygodnie. Jeśli to nie wystarczy, zazwyczaj pacjent zdrowieje w ciągu 4 kolejnych tygodni.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletką produktu leczniczego Pantoprazol Beximco 40 mg tabletki dojelitowe na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może zostać podwojona (do 2 tabletek produktu leczniczego Pantoprazol Beximco 40 mg tabletki dojelitowe na dobę) zwłaszcza, gdy nie było reakcji na inne leczenie. Choroba wrzodowa dwunastnicy zazwyczaj ustępuje w ciągu 2 tygodni. Jeśli okres 2 tygodni leczenia nie wystarczy, stan chorobowy prawie we wszystkich przypadkach wyleczono w ciągu kolejnych 2 tygodni.

Zespół Zollingera i Ellisona oraz inne stany patologiczne związane z nadmiernym wydzielaniem hormonów

W przypadku długoterminowego leczenia zespołu Zollingera i Ellisona oraz innych stanów patologicznych związanych z nadmiernym wydzielaniem hormonów pacjenci powinni rozpocząć leczenie od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki dojelitowe produktu leczniczego Pantoprazol Beximco 40 mg). Następnie dawkę można zwiększyć bądź zmniejszyć, w zależności od potrzeb pacjenta na podstawie wyników badań w zakresie wydzielanego kwasu żołądkowego. Przy dawkach powyżej 80 mg na dobę, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Tymczasowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg pantoprazolu jest możliwe, ale nie należy jej stosować dłużej niż jest to wymagane dla odpowiedniego wyrównania kwasu.

Okres leczenia zespołu Zollingera i Ellisona oraz innych stanów patologicznych związanych z nadmiernym wydzielaniem nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do potrzeb klinicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zmniejszyć do 1 tabletki (20 mg Pantoprazolu) na dobę. Pantoprazolu nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby ze względu na brak danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa.

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyjątkiem jest terapia skojarzona w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów w podeszłym wieku. Starsi pacjenci powinni otrzymać zwykłą dawkę pantoprazolu (2 razy 40 mg na dobę) przez 1 tydzień leczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zastosowanie Pantoprazolu Beximco 40 mg tabletki dojelitowe u dzieci poniżej 12 lat nie jest zalecane ze względu na brak wystarczających danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Osoby starsze

Nie ma konieczności zmieniania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Nie należy rozkruszać ani gryźć tabletek dojelitowych Pantoprazol Beximco 40 mg. Należy je połknąć w całości jedną godzinę przed posiłkiem i popić niewielką ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pantoprazol, inne pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w rozdziale 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych pantoprazolem należy regularnie monitorować czynność enzymów wątroby, zwłaszcza podczas długotrwałego zastosowania. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątroby, należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Terapia skojarzona

W przypadku leczenia skojarzonego, należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce odpowiedniego produktu leczniczego.

W razie występowania objawów alarmowych

W razie występowania jakichkolwiek objawów alarmowych (np. znacznej, niezamierzonej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, trudności z połknięciem, wymiotów krwawych, niedokrwistości lub smolistych stolców) lub przy podejrzeniu choroby wrzodowej żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową, ponieważ leczenie pantoprazolem może złagodzić jej objawy i opóźnić rozpoznanie.

Należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań, jeśli objawy te utrzymują się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia.

Stosowanie produktu leczniczego wraz z atazanawirem

Stosowanie atazanawiru wraz z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli lekarze uznają, że leczenie skojarzone atazanawirem i inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (np. miana wirusa) i zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg oraz ritonawiru do 100 mg. Nie należy przekraczać dawki pantoprazolu 20 mg na dobę.

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

U pacjentów cierpiących na zespół Zollingera i Ellisona oraz inne stany patologiczne związane z nadmiernym wydzielaniem wymagające długotrwałego leczenia pantoprazolem, tak jak w przypadku innych leków blokujących wydzielanie kwasu, zaobserwowano obniżone wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) z powodu niedokwasowości lub bezkwasowości. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z obniżonymi zasobami witaminy B₁₂ lub z czynnikami ryzyka ograniczonego wchłaniania witaminy B₁₂ w trakcie długoterminowej terapii lub jeśli zaobserwowano odpowiednie objawy kliniczne.

Leczenie długoterminowe

Przy leczeniu długoterminowym, zwłaszcza gdy leczenie trwa dłużej niż 1 rok, należy regularnie monitorować stan zdrowia pacjentów.

Infekcje żołądkowo-jelitowe spowodowane przez bakterie

Pantoprazol, podobnie jak inne inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI) może spowodować zwiększenie liczby bakterii normalnie występujących w górnej części przewodu pokarmowego. Leczenie produktem leczniczym Pantoprazol Beximco tabletki dojelitowe 40 mg może nieznacznie zwiększyć ryzyko infekcji żołądkowo-jelitowych spowodowanych przez bakterie takie, jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Hipomagnezemia

Odnotowano przypadki ciężkiej hipomagnezemia u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol przez przynajmniej trzy miesiące i w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, obejmujące m. in. zmęczenie, tężyczkę, stan majaczeniowy, drgawki, zawroty głowy i niemiarkowość komorową. Mogą one rozpocząć się podstępnie i pozostać niezauważone. U większości chorych, hipomagnezemia uległa poprawie po uzupełnieniu magnezu i odstawieniu PPI.

W przypadku pacjentów, którzy prawdopodobnie zostaną poddani przedłużonemu leczeniu lub którzy przyjmują PPI z digoksyną lub lekami, które mogą powodować hipomagnezemia (np. leki moczopędne), pracownicy ochrony zdrowia powinni monitorować stężenie magnezu, zarówno przed rozpoczęciem leczenia PPI, jak i okresowo w trakcie leczenia.

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza jeżeli są stosowane w dużych dawkach i przez długi okres czasu (> 1 rok), mogą nieznacznie zwiększyć ryzyko złamania w okolicy biodrowej, nadgarstków i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych znanych czynników ryzyka. Badań obserwacyjnych wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamania o 10%–40%. Do pewnego stopnia jego zwiększenie jest spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni otrzymywać opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Tabletki produktu leczniczego Pantoprazol Beximco zawierają lecytynę sojową. Nie należy stosować produktu leczniczego Pantoprazol Beximco, jeśli pacjent jest uczulony na orzeszki ziemne lub soję.

Ten produkt leczniczy zawiera mannitol. Może wywoływać łagodny efekt przeczyszczający.

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 Pantoprazol Beximco, 40 mg, tabletki dojelitowe. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych produktów leczniczych

Z powodu znacznego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego, produkt leczniczy Pantoprazol Beximco tabletki dojelitowa 40 mg może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH soku żołądkowego (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i innych produktów leczniczych, takich jak erlotynib).

Leki przeciwwirusowe stosowane w związku z zakażeniem HIV (atazanawir)

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

Przeciwwkrzepowe produkty lecznicze z grupy kumaryn (fenprokumon lub warfaryna)

Mimo, że w klinicznych badaniach farmakokinetycznych nie zaobserwowano żadnego oddziaływania podczas jednoczesnego przyjmowania fenprokumonu lub warfaryny, odnotowano kilka pojedynczych przypadków po wprowadzeniu leku do obrotu, gdy zgłoszono zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalized ratio, INR) w skojarzonym leczeniu przy wykorzystaniu tych substancji czynnych. Jeśli pacjent stosuje przeciwwkrzepowe produkty lecznicze, które są pochodnymi kumaryny, pomiary czasu protrombinowego / INR są zalecane po rozpoczęciu i zaprzestaniu leczenia pantoprazolem lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Inne badania nad oddziaływaniem

Pantoprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez układ enzymów cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 a inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Badania nad oddziaływaniem z produktami leczniczymi metabolizowanymi na tych szlakach takimi, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina oraz doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały istotnych klinicznie interakcji.

Wyniki wielu badań nad oddziaływaniem tego produktu leczniczego dowodzą, że Pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina,

teofilina), CYP2C9 (np. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol) CYP2E1 (np. etanol) i nie koliduje z p-glikoproteiną związaną z wchłanianiem digoksyny. Przeprowadzono również badania nad oddziaływaniem pantoprazolu z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania pantoprazolu z lekami zobojętniającymi kwas solny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie w stosowaniu pantoprazolu u kobiet w ciąży jest ograniczone. Dane w zakresie inhibitorów pompy protonowej nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych. Badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale nie wykazały upośledzenia płodności ani działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży. Pantoprazolu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie Pantoprazolu do mleka. Stwierdzono przenikanie substancji czynnej leku do mleka kobiecego. Dlatego też, decyzję o tym, czy kontynuować czy przerwać karmienie piersią lub kontynuować czy przerwać terapię produktem leczniczym Pantoprazol Beximco 40 mg tabletki dojelitowe należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia pantoprazolem dla kobiet.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały, że podawanie pantoprazolu powoduje zaburzenia płodności (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 przypadku wystąpienia tych objawów, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 5% pacjentów. Biegunka i bóle głowy są najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u około 1% pacjentów.

Odnotowano następujące działania niepożądane charakterystyczne dla pantoprazolu.

W poniższej tabelce działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości występowania MedDRA:

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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

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

W każdej grupie częstości działania niepożądane ułożono w kolejności od najbardziej poważnych.

Tabela 1 Działania niepożądane przy stosowaniu pantoprazolu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Częstość	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
Klasyfikacja układów i narządów:				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Agranulocytoza	Trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia / nieostre widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności /wymioty, rozdęcie żołądka i wzdęcia, zaparcia, suchość w ustach, ból brzucha i uczucie dyskomfortu			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka /osutka /wykwity skórne, świąd	Pokrzywka, obrzęk naczyńnioruchowy		Zespół Stevensa i Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy, uczulenie na światło Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie w okolicy biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia i zwiększenie stężenia lipidów (trójglicerydów,		Hiponatremia Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)

		cholesterolu), zmiany masy ciała		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Wzrost temperatury ciała, obrzęk obwodowy		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby,
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu	Depresja (i pogorszenie istniejących stanów depresyjnych)	Dezorientacja (i pogorszenie istniejących zaburzeń)	Omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia		

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
Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania nie są znane.

Dawki do 240 mg były podawane dożylnie przez 2 minuty i były dobrze tolerowane. Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami, usunięcie go za pomocą dializy może sprawiać trudności.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym, obowiązują zwykle zasady terapii intoksykacji.

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 swoiste 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 zależy od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie zgagi i objawów refluksu osiąga się w ciągu 2 tygodni.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem 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 substancja czynna jest podawana doustnie czy dożylnie.

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 (ang. enterochromaffin-like cell, ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy), czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), nie było odnotowane u ludzi.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol jest szybko wchłaniany a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane nawet po jednej dawce doustnej 40 mg. Średnio, maksymalne stężenie w surowicy w około 2,5 godziny po przyjęciu leku wynosi około 2 – 3 $\mu\text{g/ml}$. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

Farmakokinetyka przy wielokrotnym i pojedynczym dawkowaniu leku nie ulega zmianie. W zakresie dawek od 10 do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu jest prawie liniowa zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Całkowita biodostępność hydrochlorotiazyny wynosi 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na pole pod krzywą przedstawiającą stężenie (ang. area under the curve, AUC), maksymalne stężenie w surowicy krwi i tym samym na biodostępność. Przez równoczesne spożycie żywności wzrasta tylko zmienność opóźnienia czasowego.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg a stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 98%.

Eliminacja

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja z udziałem CYP2C19, po której następuje sprzężenie z siarczanem, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie z udziałem CYP3A4. Końcowy okres półtrwania wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/godz./kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalania. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania fazy 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 surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Szczególne grupy pacjentów

U około 3% populacji europejskiej, określonej jako słabo metabolizujący, 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.

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie, u których tylko niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy). Tak jak w przypadku 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 szybkie i nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego.

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa) okres półtrwania wydłuża się do 7–9 godzin, a wartości AUC, zwiększają się 5–7-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Osoby w podeszłym wieku

Niewielkiego wzrostu AUC oraz C_{max} u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi nie uznano za klinicznie istotny.

Dzieci i młodzież

Po jednorazowym doustnym podaniu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat pantoprazolu w dawkach 20 mg lub 40 mg, AUC i maksymalne stężenie czynnego metabolitu w osoczu są proporcjonalne do wartości u dorosłych. Po jednorazowym podaniu dożylnym dzieciom w wieku 2–16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 i 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

W dwuletnich badaniach 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 badaniach wpływu na reprodukcję zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawkę większą niż 5 mg/kg. Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego produktu leczniczego.

Badania u szczurów dotyczące przenikania przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie 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

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Sodu węglan bezwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa

Krospowidon typu A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Wapnia stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 6000

Sodu wodorotlenek

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1),

Sodu laurylosiarczan,

Polisorbat 80

Opadry AMB 80W52172,

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Lecytyna sojowa

Żelaza tlenek żółty (E172)

Guma ksantan

6.2 Niegodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pantoprazol Beximco 40 mg tabletki dojelitowe są sprzedawane w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających 28 lub 30 tabletek dojelitowych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Beximco Pharma UK Ltd.
102, College Road,
Harrow HA1 1ES,
Wielka Brytania

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
22145

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
2014-10-17

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO
Listopad, 2015.