CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazole Wockhardt, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dojelitowa tabletka zawiera:
40 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółta, owalna, obustronnie wypukła dojelitowa tabletka; o gładkiej powierzchni

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej
- refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli
- Leczenie eradykacyjne *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednia antybiotykoterapią u pacjentów z owrzodzeniem, związanym z obecnością *H. pylori*.
- Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy.
- Zespół Zollingera-Ellisona i inne zaburzenia związane z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletek nie powinno się gryźć ani rozkruszać. Należy je połykać w całości, na godzinę przed posiłkiem, popijając wodą.

<u>Zalecana dawka:</u>

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

<u>Refluksowe zapalenie przełyku</u>

Jedna dojelitowa tabletka 40 mg pantoprazolu na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do dwóch tabletek na dobę), szczególnie, u pacjentów nie reagujących na inne leczenie. Leczenie refluksowego zapalenia przełyku zwykle wymaga czterotygodniowego okresu leczenia. Jeśli nie jest to wystarczające, wyleczenie następuje zwykle w ciągu kolejnych czterech tygodni.

Dorośli:

Leczenie eradykacyjne *H. pylori* w skojarzeniu z zastosowaniem dwóch odpowiednich antybiotyków:

U pacjentów z *H. pylori*, u których występuje owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, eradykację tego drobnoustroju powinno się uzyskać po zastosowaniu leczenia skojarzonego. Należy uwzględnić oficjalne lokalne wytyczne (np. zalecenia przyjęte w danym kraju) dotyczące oporności bakterii oraz właściwego stosowania i przepisywania środków przeciwbakteryjnych. W zależności od wzoru antybiotykooporności do eradykacji *H. pylori* można zalecić następujące schematy:

a) jedna dojelitowa tabletka 40 mg pantoprazolu dwa razy na dobę
   + 1 000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
   + 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę

b) jedna dojelitowa tabletka 40 mg pantoprazolu dwa razy na dobę
   + 400 – 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) dwa razy na dobę
   + 250 – 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę

c) jedna dojelitowa tabletka 40 mg pantoprazolu dwa razy na dobę
   + 1 000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
   + 400 – 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) dwa razy na dobę

W przypadku leczenia skojarzonego w eradykacji zakażenia *H. pylori* należy przyjąć dodatkową dojelitową tabletkę 40 mg pantoprazolu na jedną godzinę przed wieczornym posiłkiem. Leczenie skojarzone generalnie stosuje się przez siedem dni i można je przedłużyć na kolejne siedem dni, by całość leczenia trwała dwa tygodnie. W razie wskazania do dalszego leczenia pantoprazolem w celu zapewnienia wyleczenia owrzodzenia należy rozważyć użycie dawek stosowanych w leczeniu owrzodzenia żołądka i dwunastnicy.

Jeśli leczenie skojarzone nie jest możliwe, np. wyniki testu wykrywającego *H. pylori* są negatywne, w monoterapii pantoprazolem mają zastosowanie następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

Leczenie owrzodzenia żołądka

Jedna dojelitowa tabletka 40 mg pantoprazolu na dobę.

W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do dwóch tabletek na dobę), szczególnie u pacjentów nie reagujących na inne leczenie. Leczenie owrzodzenia żołądka zwykle wymaga czterotygodniowego okresu leczenia. Jeśli ten okres nie jest to wystarczający, zniesienie objawów następuje zwykle w ciągu kolejnych czterech tygodni.

Leczenie owrzodzenia dwunastnicy

Jedna dojelitowa tabletka 40 mg pantoprazolu na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do dwóch tabletek na dobę), szczególnie u pacjentów nie reagujących na inne leczenie. Ustąpienie objawów owrzodzenia dwunastnicy zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni. Jeśli dwutygodniowy okres leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie w większości przypadków następuje w ciągu kolejnych dwóch tygodni.

Zespół Zollingera-Ellisona i inne zaburzenia związane z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego
W przypadku długotrwałego leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń związanych z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego pacjenci powinni rozpocząć leczenie od dawki dobowej 80 mg (dwie tabletki 40 mg pantoprazolu). Następnie dawkę można w zależności od potrzeb zwiększyć lub zmniejszyć, uwzględniając wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Dawki dobowe większe niż 80 mg powinny zostać podzielone i podawane w 2 dawkach na dobę Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg pantoprazolu na dobę, ale nie należy jej stosować dłużej niż to jest konieczne do uzyskania odpowiedniego zahamowania wydzielania kwasu.
Czas trwania leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń związanych z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb klinicznych.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Nie zaleca się stosowania tabletek dojelitowych 40 mg pantoprazolu u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę (jedna tabletka 20 mg pantoprazolu). Dojelitowych tabletek zawierających pantoprazol nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dojelitowych tabletek zawierających pantoprazol w leczeniu skojarzonym tej grupy pacjentów (patrz część 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dojelitowych tabletek zawierających pantoprazol nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w eradykacji H. *pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dojelitowych tabletek zawierających pantoprazol w leczeniu skojarzonym tej grupy pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmniejszania dawki w przypadku stosowania u pacjentów w podeszłym wieku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimadole lub którąkolwiek substancję pomocniczą, lub leki stosowane w leczeniu skojarzonym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, podczas leczenia pantoprazolem należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych, szczególnie w przypadku długotrwałego podawania. W razie zwiększenia się aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.2).

Leczenie skojarzone
W przypadku leczenia skojarzonego powinno się przestrzegać informacji zawartych w charakterystykach odpowiednich produktów leczniczych.

W przypadku niepokojących objawów
W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (np. znaczna utrata masy ciała, nawracające wymioty, utrudnione przełykanie, krwioplucie, niedokrwistość, czy smoliste stolce) lub podejrzenia bądź obecności wrzodu żołądka należy wykluczyć charakter nowotworowy, ponieważ leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy i spowodować opóźnienie diagnozy.

Jeśli objawy nie ustąpią pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, należy rozważyć wykonanie dalszych badań.

Jednoczesne stosowanie z atazanawirem
Jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). W przypadku oceny konieczności stosowania atazanawiru w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. ilości kopii wirusa) i jednoczesne zmniejszenie dawki atazanawiru do 400 mg w skojarzeniu ze 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu
na dobę.

Wpływ na wchłanianie witaminy B12
W przypadku pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona lub innych zaburzeń związanych z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu wymagających stosowania długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może powodować zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Kwestię tę powinno się rozważyć u pacjentów z niedoborem witaminy w organizmie lub obecnością czynników ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B12 w trakcie długotrwałego leczenia bądź w razie wystąpienia odpowiadających objawów klinicznych.

Długotrwałe podawanie
W przypadku długotrwałego podawania leku, szczególnie, jeśli okres leczenia przedłuża jest dłuższy niż jeden rok, pacjenci powinni być objęci regularną kontrolą.

Ryzyko wystąpienia złamań
Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli stosowane są przez dłuższy czas (ponad rok), mogą w nieznacznym stopniu zwiększyć ryzyko złamań bioder, nadgarstków i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub też w przypadku jednoczesnego występowania innych czynników ryzyka złamania. Badania dowodzą, iż inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko wystąpienia złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka złamania może być też spowodowany występowaniem innych czynników ryzyka. Pacjenci z osteoporozą powinni być otoczeni odpowiednią opieką, zgodnie z obecnymi

wytycznymi postępowania klinicznego, jak również powinni otrzymywać odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Zakażenia bakteryjne przewodu pokarmowego
Podczas stosowania pantoprazolu, podobnie jak innych inhibitorów pompy protonowej (IPP), może wystąpić zwiększenie liczby bakterii normalnie występujących w górnych odcinkach przewodu pokarmowego. Leczenie dojelitowymi tabletkami zawierającymi 20 mg pantoprazolu może powodować nieznaczne zwiększenie ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Niedobór magnezu
U pacjentów leczonych IPP takimi jak pantoprazole przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok, wystąpił ciężki niedobór magnezu. Mogą pojawić się poważne objawy niedoboru magnezu takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i arytmia komorowa, ale objawy te mogą przebiegać w sposób utajony i zostać przeoczone. U większości pacjentów, u których wystąpił niedobór magnezu, nastąpiła poprawa po uzupełnieniu poziomu magnezu i zaprzestaniu stosowania IPP.

W przypadku pacjentów, u których przewiduje się dłuższe stosowanie IPP lub u pacjentów, kórzy przyjmują IPP z lekiem digoxin lub lekami mogącymi powodować niedobór magnezu (np. lekami moczopędnymi), lekarz powinien zlecić badanie poziomu magnezu przed rozpoczęciem stosowania IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych produktów leczniczych.
Ze względu na silne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH treści żołądka, np. niektórych azolowych leków przeciwgrzybiczych, takich jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i innych leków, takich jak erlotynib.

Leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV (atazanawir)
Jednoczesne podawanie atazanawiru i innych leków stosowanych w zakażeniu wirusem HIV, których wchłanianie zależy od pH z inhibitorami pompy protonowej może spowodować znaczne zmniejszenie biodostępności tych leków stosowanych w zakażeniu wirusem HIV i może wpłynąć na ich skuteczność. W związku z tym jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)
Chociaż w badaniach klinicznych oceniających farmakokinetykę leku stosowanego jednocześnie z fenprokumonem lub warfaryną nie odnotowano żadnych interakcji, po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zmian międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR). W związku z tym u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny (np. fenprokumonem lub warfaryną) po rozpoczęciu, zakończeniu i podczas leczenia „na żądanie" pantoprazolem zaleca się

kontrolę czasu protrombinowego / międzynarodowego współczynnika znormalizowanego.

Inne badania interakcji
Pantoprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P450. Główny szlak metaboliczny polega na demetylacji przez enzym CYP2C19, natomiast inne szlaki metaboliczne obejmują oksydację przez enzym CYP3A4.
Badania interakcji z innymi lekami metabolizowanymi tymi samymi szlakami metabolicznymi, takimi jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustny środek antykoncepcyjny zawierający lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały istotnych klinicznie interakcji.

Zestawione wyniki badań interakcji wykazały, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez enzym CYP1A2 (takich jak kofeina, teofillina), enzym CYP2C9 (takich jak piroksykam, diklofenak, naproksen), enzym CYP2D6 (takich jak metoprolol), enzym CYP2E1 (takich jak etanol) oraz nie wpływa na związane z p-glikoproteiną wchłanianie digoksyny.

Wykazano także brak interakcji ze stosowanymi jednocześnie lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

Przeprowadzono także badania interakcji w przypadku jednoczesnego podawania pantoprazolu i niektórych antybiotyków (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). Nie wykryto klinicznie istotnych interakcji

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża
Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ reprodukcję (patrz część 5.3). Potencjalne związane z tym ryzyko u ludzi nie jest znane. Pantoprazolu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja
Badania na zwierzętach wykazały przenikanie pantoprazolu do mleka matek. Nie stwierdzono przenikania leku do mleka kobiecego. W związku z tym decyzję o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią czy kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia pantoprazolem powinno się podejmować, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści związane z leczeniem dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Istnieje możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy i zaburzenia wzroku (patrz część 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to biegunka i ból głowy, które występują u około 1% pacjentów.

Poniższa tabela zawiera listę działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania pantoprazolu, które przedstawiono z uwzględnieniem następującej klasyfikacji:

Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W przypadku wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu nie jest możliwe określenie częstości występowania danego działania niepożądanego i w związku z tym częstość ich występowania oznaczono jako „nie znana".

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

Tabela 1. Działania niepożądane związane ze stosowaniem pantoprazolu w próbach klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Częstość / **Klasyfikacja układów i narządów**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nie znana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość; leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia i zwiększenie stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol); zmiany masy ciała		Hiponatremia, niedobór magnezu (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu	Depresja (i jej nasilenie)	Dezorientacja (i jej nasilenie)	Omamy; zaburzenia świadomości (szczególnie u pacjentów z predyspozycjami, nasilenie tych objawów w przypadku wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu	Ból głowy			

Częstość / Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
nerwowego	Zawroty głowy			
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka; nudności / wymioty; wzdęcia i odbijanie się; zaparcia; suchość błony śluzowej jamy ustnej; ból i uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ-GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby; żółtaczka; niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka / wykwity skórne; świąd skóry	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; zespół Lyella; rumień wielopostaciowy; nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania bioder, nadgarstków i kręgosłupa (patrz rozdział 4.4)	Bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała; obrzęk obwodowy		

4.9 Przedawkowanie

Brak znanych objawów przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg pantoprazolu podawanego dożylnie w ciągu dwóch minut były dobrze tolerowane. Ponieważ pantoprazol silnie wiąże się z białkami, nie ulega on łatwo dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami intoksykacji poza leczeniem objawowym i wspomagającym brak szczególnych zaleceń terapeutycznych.

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 selektywną blokadę pomp protonowych w komórkach okładzinowych żołądka.

Pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność enzymu H^+ i K^+-ATPazy, czyli ostatni etap produkcji kwasu chlorowodorowego w żołądku. Stopień zahamowania zależy od dawki i obejmuje zarówno wydzielanie podstawowe, jak i stymulowane. U większości pacjentów objawy choroby ustępują po 2 tygodniach leczenia. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptorów H_2, leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, co z kolei powoduje zwiększenie wydzielania gastryny proporcjonalne do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie do poziomu receptora komórkowego, może on hamować wydzielanie kwasu solnego niezależnie od jego stymulacji przez inne substancje (acetylcholina, histamina, gastryna). Działanie jest takie samo w przypadku podania doustnego, jak i dożylnego.

Pod wpływem pantoprazolu dochodzi do zwiększenia wydzielania gastryny na czczo. W większości przypadków podczas krótkotrwałego stosowania nie przekraczają one górnej granicy normy. W większości przypadków długotrwałego stosowania stężenie gastryny zwiększa się dwukrotnie. Zwiększenie stężenia ponad normę występuje tylko w pojedynczych przypadkach. W związku z tym w niektórych przypadkach odnotowuje się niewielkie lub umiarkowane zwiększenie liczby komórek endokrynowych (ang. ECL) w żołądku podczas długotrwałego stosowania (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednakże, jak wynika z dotychczasowych badań, tworzenie się postaci przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka obserwowano w eksperymentach na zwierzętach (patrz część 5.3), nie zaobserwowano tego u ludzi.

Na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach nie można jednak całkowicie wykluczyć wpływu długotrwałego leczenia pantoprazolem, trwającego dłużej niż rok, na parametry czynności tarczycy

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Pantoprazol wchłania się szybko i maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane nawet już po podaniu doustnym 40 mg pantroprazolu w dawce pojedynczej. Maksymalne stężenia w surowicy o wartościach około 2 - 3 µg/ml występuje przeciętnie po 2,5

godziny od podania w dawce pojedynczej i wartości te pozostają stałe po wielokrotnym podaniu leku.
Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się po jednokrotnym lub wielokrotnym podawaniu. W dawkach od 10 do 80 mg kinetyka pantoprazolu dla osocza mają charakter liniowy zarówno w przypadku podania doustnego, jak i dożylnego.

Całkowitą biodostępność pantoprazolu w tabletce wynosi na około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na wartości AUC, maksymalnych stężeń w surowicy, a w związku z tym na biodostępność substancji. Jednoczesne przyjmowanie posiłków spowoduje jedynie wzrost zmienności czasu opóźnienia działania.

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

Eliminacja
Substancja jest prawie całkowicie metabolizowana w wątrobie. Główny szlak metaboliczny polega na demetylacji przez enzym CYP2C19, a następnie koniugacji z siarczanem, natomiast inne szlaki metaboliczne obejmują oksydację przez enzym CYP3A4. Końcowy okres półtrwania wynosi około 1 godzinę, natomiast klirens leku około 0,1 l/godzinę/kg. W kilku przypadkach eliminacja leku była opóźniona. Ze względu na szczególne wiązanie pantoprazolu z pompami protonowymi komórek okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowanie wydzielania kwasu).
Eliminacja nerkowa stanowi główną drogę wydalania (około 80%) metabolitów pantoprazolu, reszta jest wydalana z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i moczu jest demetylopantoprazol, który ulega koniugacji z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) jest niewiele dłuższy od okresu półtrwania pantoprazolu.

Charakterystyka działania leku u pacjentów / w szczególnych grupach pacjentów
U około 3% europejskiej populacji występuje brak aktywności enzymu CYP2C19 i są to tzw. osoby słabo metabolizujące. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez enzym CYP3A4. Po jednorazowym podaniu 40 mg pantoprazolu, średnia wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu u osób słabo metabolizujących była około 6-krotnie większa niż w przypadku osób z aktywnym enzymem CYP2C19 (osoby intensywnie metabolizujące). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu były zwiększone o około 60 %. Wyniki te nie miały wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Nie zaleca się zmniejszania dawki w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjenci dializowani). Tak jak w przypadku zdrowych pacjentów, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko niewielkie ilości substancji ulegają dializie. Mimo, że okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (dwie do trzech godzin), jego wydalanie jest szybkie, a w związku z tym nie występuje kumulacja.

Choć w przypadku pacjentów z marskością wątroby (klasy A i B według Childa) wartości okresu półtrwania wzrosły do trzech do sześciu godzin, a wartości AUC wzrosły o czynnik o wartości od trzech do pięciu, maksymalne stężenie w surowicy zwiększyło się nieznacznie, o czynnik o wartości 1,3 w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Niewielki wzrost wartości AUC i maksymalnego stężenia (Cmax) u ochotników starszych i w porównaniu do młodszych także nie miał znaczenia klinicznego.

Dzieci

Po doustnym podaniu jednorazowej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat, wartości AUC i Cmax były zawarte w przedziale odpowiadających im wartości u dorosłych. Po dożylnym podaniu jednorazowej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg pantoprazolu dzieciom w wieku od 2 do 16 lat, nie odnotowano znaczącej zależności pomiędzy klirensem pantoprazolu a wiekiem czy masą ciała pacjentów. Wartości AUC i objętości dystrybucji pokrywały się z danymi dla dorosłych w tym zakresie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W ciągu dwuletnich badań rakotwórczości na szczurach wykryto nowotwory neuroendokrynowe. Dodatkowo, w przedżołądkach szczurów wykryto brodawczaki płaskonabłonkowe. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka, przez podstawione benzoimidazole, został szczegółowo zbadany i można stwierdzić, że jest to reakcja wtórna na znacznie zwiększone stężenia gastryny w surowicy, występujące u szczurów podczas długotrwałego podawania dużych dawek pantoprazolu.

W ciągu dwóch lat badań z udziałem gryzoni, u szczurów zaobserwowano zwiększoną liczbę nowotworów wątroby oraz samic myszy i zostało to zinterpretowane jako związane z dużym wskaźnikiem metabolicznym pantoprazolu w wątrobie.

Niewielkie zwiększenie liczby zmian nowotworowych tarczycy zaobserwowano w grupie szczurów otrzymujących największą dawkę (200 mg/kg). Występowanie tych zmian nowotworowych ma związek ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczura spowodowanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawka terapeutyczna stosowana u ludzi jest mała, nie oczekuje się wystąpienia działań niepożądanych związanych z gruczołem tarczowym.

Podczas badań nad rozrodem zwierząt zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności przy dawkach większych niż 5 mg/kg.
Badania nie wykazały żadnych dowodów negatywnego wpływu na płodność ani działań teratogennych.
U szczurów zaobserwowano przenikanie leku przez łożysko i odnotowano jego zwiększenie w miarę zaawansowania ciąży. W związku z tym stężenie pantoprazolu u płodu zwiększa się na krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Skrobia częściowo żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu węglan bezwodny
Wapnia stearynian
Talk (E553b)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka dojelitowa
Kwasu metakrylowego i akrylanu etylu kopolimer (1:1)
Sodu wodorotlenek (E524)
Trietylu cytrynian (E1505)
Talk (E553b)

Otoczka tabletki (żółta)
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna, lak (E132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata (w nieotwartym opakowaniu).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium), zawierające 14 tabletek i zewnętrzne opakowanie kartonowe.

Wielkość opakowania: 28 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wockhardt UK Ltd
Ash Road North
Wrexham
LL13 9UF
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17805

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 02/02/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU