

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantopraz Bio 20 mg tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, o gładkiej powierzchni

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pantopraz Bio jest wskazany do krótkotrwałego leczenia objawów choroby refluksowej przełyku (np. zgaga, zarzucanie treści żołądkowej) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka leku to 20 mg pantoprazolu (1 tabletki) raz na dobę.

W celu uzyskania złagodzenia objawów, konieczne może okazać się stosowanie produktu przez kolejne 2-3 dni. Po zupełnym ustąpieniu objawów leczenie powinno zostać przerwane.

Bez konsultacji z lekarzem leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie.

Pacjenta należy pouczyć o konieczności konsultacji z lekarzem, jeśli objawy nie ustąpią w ciągu 2 tygodni leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Pantopraz Bio nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na ograniczoną liczbę zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Tabletek dojelitowych Pantopraz Bio 20 mg nie należy żuć ani rozgryzać. Należy je przyjmować przed posiłkiem połykając w całości i popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

Stosowanie inhibitorów proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od pH kwasu solnego w żołądku, takich jak atazanawir, nelfinawir, jednocześnie z pantoprazolem jest przeciwwskazane z powodu znacznego ograniczenia ich biodostępności (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenta należy poinformować, aby skontaktował się z lekarzem w przypadku:

- Niezamierzonej utraty masy ciała, niedokrwistości, krwawienia z przewodu pokarmowego, dysfagii, uporczywych lub krwawych wymiotów. Ponieważ leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy ciężkiej choroby i opóźnić jej rozpoznanie. W tych przypadkach trzeba wykluczyć podłoże nowotworowe choroby.
- Przebytej choroby wrzodowej żołądka lub operacji w obrębie przewodu pokarmowego.
- Leczenia objawów niestrawności lub zgagi trwającego nieprzerwanie 4 tygodnie lub dłużej.
- Żółtaczki, zaburzenia czynności lub chorób wątroby.
- Innych ciężkich chorób wpływających na ogólne samopoczucie.
- Gdy pacjent jest w wieku powyżej 55 lat i wystąpiły nowe objawy lub zmienił się charakter dotychczas obserwowanych objawów.

Pacjenci z długotrwałymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi, powinni podlegać regularnej kontroli lekarskiej. W szczególności pacjenci powyżej 55 lat, stosujący codziennie leki na niestrawność lub zgagę wydawane bez recepty powinni o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Pacjenci nie powinni przyjmować jednocześnie innych inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptorów histaminowych H₂.

Pacjenci, u których ma zostać wykonana endoscopia lub test ureazowy oddechowy, powinni skonsultować się z lekarzem zanim zastosują ten produkt leczniczy.

Pacjentów należy poinformować, że lek nie jest przeznaczony do natychmiastowego usuwania objawów.

Ustępowanie objawów może być odczuwalne po około dobie stosowania pantoprazolu, a w celu uzyskania całkowitego ustąpienia zgagi może być konieczne stosowanie go przez 7 dni.

Pacjenci nie powinni stosować pantoprazolu jako środka zapobiegawczego.

Bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, z jakiegokolwiek powodu – także w wyniku zastosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość bakterii normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego, prowadzi do nieznacznie większego ryzyka infekcji przewodu pokarmowego, takich jak zakażenie *Salmonella*, *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Podostra postać skórna toczenia 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 pantoprazolu. 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 Pantoprazem Bio 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.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania (do 4 tygodni) (patrz punkt 4.2). Należy ostrzec pacjentów przed dodatkowymi zagrożeniami wynikającymi z długotrwałego stosowania produktów leczniczych. Należy podkreślać konieczność posiadania recepty i systematycznego nadzoru.

Za istotne w przypadku leczenia długoterminowego uznaje się następujące zagrożenia dodatkowe:

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂:

Pantoprazol, jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może ograniczać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalamina) wskutek zmniejszenia stężenia lub całkowitego braku kwasu solnego w soku żołądkowym. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z małym stężeniem witaminy B₁₂ w organizmie lub czynnikami ryzyka dotyczącymi ograniczonego wchłaniania witaminy B₁₂, leczonych długotrwanie, lub w przypadku zaobserwowania odpowiednich objawów klinicznych.

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 podeszłym 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.

Hipomagnezemia:

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez okres co najmniej trzech miesięcy, a w większości przypadków przez okres jednego roku, stwierdzono występowanie ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, których początek występowania może być niezauważony i zostać przeoczony. Stan większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia poprawił się po suplementacji magnezu i przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których planowane jest leczenie długoterminowe lub u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną lub produktami leczniczymi mogącymi powodować hipomagnezemia (np. lekami moczopędnymi), personel medyczny powinien rozważyć zbadanie stężenia magnezu w organizmie przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej i wykonywanie takich badań regularnie w okresie leczenia.

Ten produkt leczniczy zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pantopraz Bio może zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których biodostępność zależy od pH w żołądku (np. ketokonazolu).

Inhibitory proteazy wirusa HIV:

Przeciwwskazane jest stosowanie inhibitorów proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takich jak atazanawir, nelfinawir jednocześnie z pantoprazolem, z powodu znacznego ograniczenia ich biodostępności (patrz punkt 4.3).

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji podczas jednoczesnego podawania z fenpropionem lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu produktu na rynek w pojedynczych przypadkach podczas ich jednoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (International Normalised Ratio, INR). Dlatego też u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo pochodnymi kumaryny (np. fenpropionem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego/INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

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.

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymatycznego układu cytochromu P450. Badania interakcji z karbamazepiną, kofeiną, diazepamem, diklofenakiem, digoksyną, etanolem, glibenklamidem, metoprololem, naproksenem, nifedypiną, fenytoiną, piroksykamem, teofiliną i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol nie wykazały klinicznie istotnych interakcji. Jednakże, nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

Nie stwierdzono interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami zubożniającymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego toksyczny wpływ na reprodukcję. W badaniach przedklinicznych nie wykazano dowodów dotyczących zaburzenia płodności bądź działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Pantoprazolu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność pantoprazolu lub jego metabolitów w mleku kobiet karmiących piersią. Wpływ pantoprazolu na noworodki i niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Produktu leczniczego Pantopraz Bio nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności występujących po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pantopraz Bio nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednakże 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U około 5% pacjentów spodziewać się można wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u około 1% pacjentów, to biegunka i ból głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania pantoprazolu.

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

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

Częstość występowania					
Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
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 (trójglicerydy, cholesterol); Zmiana masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia; Hipokalcemia ⁽¹⁾
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i jej nasilenie)	Dezorientacja (i jej nasilenie)	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów podatnych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezja
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 ustach; Ból i dyskomfort w obrębie brzucha			mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby; Żółtaczka; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna / Rumień / Wykwity 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		Złamanie kości nadgarstka, kości biodrowej i kręgosłupa	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		Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		

⁽¹⁾ Hipokalcemia w połączeniu z hipomagnezemią

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

Dawki do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

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

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, brak specyficznych zaleceń dotyczących leczenia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwaśnością soku żołądkowego. 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, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol przekształcany jest do postaci czynnej – cyklicznego sulfenamidu, gdzie 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 spadek produkcji kwasu solnego prowadzi do ustąpienia zgagi i objawów refluksu w ciągu jednego tygodnia. Pantoprazol zmniejsza kwaśność treści żołądkowej, w ten sposób zwiększa wydzielanie gastryny w proporcjonalnym stopniu do zmniejszenia kwaśności. Wydzielanie gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie do poziomu receptora komórkowego, może on hamować 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.

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 pojedynczych przypadkach. W wyniku tego, w rzadko występujących przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. 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 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.

Skuteczność kliniczna

W retrospektywnej analizie 17 badań z udziałem 5960 pacjentów z chorobą refluksową przełyku (ang. GORD - Gastro-Oesophageal Reflux Disease), u których stosowano 20 mg pantoprazolu w monoterapii, objawy związane z refluksiem, np. zgaga i kwaśne odbijania, oceniano według standardowej metodologii.

Wybrane badania musiały charakteryzować się przynajmniej jednym punktem oceny zarzucania kwasu po dwóch tygodniach. Rozpoznanie GORD w tych badaniach oparte było na ocenie endoskopowej, z wyjątkiem jednego badania, w którym włączanie pacjentów opierało się wyłącznie na symptomatologii.

W tych badaniach odsetek pacjentów, u których wystąpiło pełne ustąpienie zgagi po 7 dniach, wynosił pomiędzy 54,0% a 80,6%, w grupie stosujących pantoprazol. Po 14 i 28 dniach całkowite ustąpienie zgagi wystąpiło odpowiednio u 62,9% do 88,6% oraz 68,1% do 92,3% pacjentów.

Podobne wyniki, jak w przypadku zgagi, osiągnięto w przypadku całkowitego ustąpienia kwaśnego odbijania. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie objawów zarzucania treści żołądkowej wynosił odpowiednio: po 7 dniach pomiędzy 61,5% a 84,4%, po 14 dniach pomiędzy 67,7% a 90,4%, a po 28 dniach pomiędzy 75,2% a 94,5%.

Pantoprazol w każdym przypadku okazał się być skuteczniejszy od placebo i H2RA oraz nie gorszy w stosunku do innych inhibitorów pompy protonowej. Odsetek pacjentów ze złagodzeniem objawów choroby refluksowej był w znacznym stopniu niezależny od początkowego stopnia zaawansowania GORD.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Pantoprazol po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie. Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Maksymalne stężenie w surowicy krwi (C_{max}) występuje przeciętnie 2,0-2,5 godziny (t_{max}) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg i wynosi około 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na biodostępność (AUC lub C_{max}), ale zwiększyło zmienność opóźnienia czasowego (t_{lag}).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Pantoprazol jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie.

Eliminacja

Klirens wynosi około 0,1 l/h/kg, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 1 godziny. 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 (zahamowaniem 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 desmetylopantoprazol, który zostaje sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie, która usuwa tylko niewielkie ilości pantoprazolu). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pantoprazolu pacjentom z marskością wątroby (klasa A, B i C według Child-Pugh), okres półtrwania wydłuża się od 3 do 7 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-6-krotnie. Mimo to, C_{max} zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Podeszły wiek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych u szczurów, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto w jednym badaniu u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedzołądku. 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 (tylko w jednym badaniu u szczurów) oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W jednym dwuletnim badaniu, w grupie 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 nad zwierzętami (szczury), u których stosowano dawkę 5 mg/kg nie odnotowano zauważalnego wzrostu częstości działań niepożądanych (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) w odniesieniu do embriotoksyczności. Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego leku.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Disodu fosforan bezwodny

Mannitol (75-315 µm)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza (typ 6cP)

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

Dotyczy tylko butelki z HDPE – Po pierwszym otwarciu butelki z HDPE okres trwałości produktu wynosi 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

1. Blistry Aluminium/Aluminium – Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
2. Butelka z HDPE – Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blistry Aluminium/Aluminium – pakowane w opakowania zawierające 7 i 14 tabletek, w tekturowym pudełku.
2. Butelka z HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i środkiem pochłaniającym wilgoć – pakowana w opakowania zawierające 28 tabletek, w tekturowym pudełku.

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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 19703

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 lutego 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.08.2019