

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol Krka, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

- sorbitol: 36 mg/tabletka dojelitowa

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Jasnobrązowawożółta, owalna, obustronnie lekko dwuwypukła tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

- Refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli

- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednią antybiotykoterapią u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną *H. pylori*.
- Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Refluksowe zapalenie przełyku

1 tabletka dojelitowa produktu leczniczego Pantoprazol Krka na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Pantoprazol Krka), szczególnie, gdy brak odpowiedzi na inne leczenie. Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku wymaga zazwyczaj okresu 4 tygodni. Jeżeli nie jest on wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Dorośli

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

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy z dodatnim wynikiem testu na obecność *H. pylori*, eradykację bakterii należy przeprowadzić z zastosowaniem terapii skojarzonej. Należy brać

pod uwagę oficjalne lokalne wytyczne (np. krajowe zalecenia) dotyczące oporności bakterii oraz przepisywania leków przeciwbakteryjnych.

W zależności od rodzaju oporności zaleca się następujące schematy leczenia skojarzonego w celu eradykacji *H. pylori*:

- a) 1 tabletka produktu Pantoprazol Krka dwa razy na dobę
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
+ 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę
- b) 1 tabletka produktu Pantoprazol Krka 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) 1 tabletka produktu Pantoprazol Krka dwa razy na dobę
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
+ 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) dwa razy na dobę

W leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori*, drugą tabletkę produktu Pantoprazol Krka należy przyjąć 1 godzinę przed wieczornym posiłkiem. Leczenie skojarzone jest stosowane zazwyczaj przez 7 dni i może być przedłużone o kolejne 7 dni, do całkowitego czasu trwania leczenia maksymalnie do dwóch tygodni.

Jeśli w celu upewnienia się, że owrzodzenia zostały wyleczone wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, należy uwzględnić zalecenia dotyczące dawkowania w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne np. gdy w teście na *H. pylori* uzyskano ujemny wynik, zaleca się następujące dawkowanie produktu Pantoprazol Krka w monoterapii:

Choroba wrzodowa żołądka

1 tabletka produktu Pantoprazol Krka na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę) szczególnie, gdy nie ma odpowiedzi na inne leczenie. Wyleczenie wrzodów żołądka wymaga zazwyczaj okresu 4 tygodni. Jeżeli nie jest on wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Choroba wrzodowa dwunastnicy

1 tabletka produktu Pantoprazol Krka na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Wyleczenie wrzodów dwunastnicy następuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni. Jeżeli nie jest wystarczający 2-tygodniowy okres, wyleczenie uzyskuje się, prawie we wszystkich przypadkach, w ciągu kolejnych 2 tygodni.

Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe przebiegające z nadmiernym wydzielaniem kwasu:

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, dawka początkowa wynosi 80 mg na dobę (2 tabletki dojelitowe produktu leczniczego Pantoprazol Krka 40 mg). Następnie, dawkowanie można zwiększyć lub zmniejszyć w zależności od potrzeby, wykorzystując pomiary wydzielania kwasu żołądkowego jako wskaźnik. W przypadku dawek większych niż 80 mg na dobę, dawkę taką należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Okresowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg pantoprazolu jest możliwe, ale nie powinno być stosowane dłużej niż jest to konieczne do uzyskania odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu. Czas trwania leczenia w przypadku zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do potrzeb klinicznych.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (jedna tabletka 20 mg pantoprazolu). Produktu Pantoprazol Krka nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ obecnie brak dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produktu Pantoprazol Krka nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt leczniczy Pantoprazol Krka nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat z powodu ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej pacjentów.

Sposób podawania

Tabletek dojelitowych nie należy żuć ani kruszyć. Tabletki dojelitowe należy połknąć w całości, popijając wodą, 1 godzinę przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole, sorbitol 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, w szczególności podczas długotrwałego stosowania leku. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym należy brać pod uwagę również informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego jednocześnie stosowanych leków.

Nowotwór żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźniać jego rozpoznanie. W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata wagi, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe.

Jeśli objawy utrzymują się mimo prawidłowego leczenia, należy wykonać dalsze badania.

Równoczesne podawanie z inhibitorami 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 4.5).

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi stanami chorobowymi związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu wymagającymi długotrwałego leczenia, pantoprazol podobnie jak wszystkie 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 regularnym nadzorem lekarza.

Bakteryjne zakażenia żołądkowo-jelitowe

Leczenie produktem leczniczym Pantoprazol Krka może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, rzadko odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyżka, majaczenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone.

Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

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

Złamanie kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

W związku z zastosowaniem pantoprazolu zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane z częstością występowania „nieznana”, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczną martwicę rozplywną naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. W przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących te reakcje należy natychmiast odstawić pantoprazol i rozważyć alternatywne leczenie.

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 leczniczego Pantoprazol Krka. 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 leczniczym Pantoprazol Krka 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.

Produkt leczniczy Pantoprazol Krka zawiera sorbitol i sól

Ten produkt leczniczy zawiera 36 mg sorbitolu w każdej tabletkce. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie innych produktów leczniczych dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku np. niektóre azole przeciwgrzybicze, jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i inne leki jak 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.

Przeciwwzkrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Równoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonom nie miało wpływu na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu lub 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 fenprokumonom konieczne może być monitorowanie wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

Metotreksat

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie duże dawki metotreksatu (np. 300 mg) i inhibitory pompy protonowej obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Dlatego też w przypadku stosowania dużych dawek metotreksatu, np. w leczeniu raka lub łuszczycy, można rozważyć okresowe odstawienie pantoprazolu.

Inne badania interakcji

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem układu izoenzymów cytochromu P450. Główną drogą metaboliczną jest demetylacja przy udziale CYP2C19; do innych przemian metabolicznych należy utlenianie z udziałem CYP3A4.

W badaniach interakcji z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne leki 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 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) ani nie zmienia zależnego od p-glikoproteiny wchłaniania digoksyny.

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

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

Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19

Inhibitory cytochromu CYP2C19 takie jak fluwoksamina mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na pantoprazol. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów leczonych długotrwale dużymi dawkami pantoprazolu lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Induktory enzymów cytochromu CYP2C19 i CYP3A4 takie jak ryfampicyna lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać w osoczu stężenie inhibitorów pompy protonowej, metabolizowanych przez te układy enzymatyczne.

Wpływ na badania laboratoryjne

W niektórych badaniach przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (THC) stwierdzono wyniki fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących pantoprazol. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody badania w celu weryfikacji wyników dodatnich.

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 Pantoprazol Krka 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 Pantoprazol Krka w trakcie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego jednak istnieją doniesienia o takim przenikaniu. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego też należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać się od stosowania produktu Pantoprazol Krka 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których one występują, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions - ADRs) występują zazwyczaj u około 5% 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 ($< 1/10\ 000$)
- 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 częstość „nieznana”.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu zgłaszane w czasie badań klinicznych oraz 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 (triglicerydów, cholesterolu); Zmiana masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4.); Hipokalcemia ¹ Hipokaliemia ¹
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 (amino-transferaz, γ -GT)	Zwiększone stężenie bilirubiny		Uszkodzenie hepatocytów; Żółtaczką; Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/ wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevesa-Johnsona; Zespół Lyella (TEN); Wysypka pękowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS); Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Kurcze mięśni ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephropathy, TIN) (z możliwym rozwojem 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 i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezarii (patrz punkt 4.4)

² Kurcze 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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie są znane objawy przedawkowania u człowieka.

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

Postępowanie po przedawkowaniu

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

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

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 komórek okładzinowych.

W kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej, gdzie hamuje enzym H^+ , K^+ -ATPazę, tj. ostatni etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Hamowanie to jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu. U większości pacjentów, ustąpienie objawów następuje w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem zmniejsza kwaśność soku żołądkowego i tym samym zwiększa ilość gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie w stosunku do poziomu receptora komórki, substancja ta może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Działanie jest takie samo niezależnie czy produkt jest podawany doustnie czy też 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 rzadkich przypadkach podczas długotrwałego leczenia obserwowano małe do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. ECL, ang. enterochromaffin-like cell) 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 neuroendokrynnych.

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.

Zgodnie z badaniami na zwierzętach w razie długotrwałego leczenia pantoprazolem, dłuższego niż rok, nie można całkowicie wykluczyć wpływu leku na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w surowicy występuje nawet po pojedynczej dawce doustnej, 40 mg. Średnio, maksymalne stężenie w surowicy wynosi 2-3 $\mu\text{g/ml}$ około 2,5 godziny po podaniu, zaś wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym.

Farmakokinetyka nie różni się po podaniu pojedynczej lub wielokrotnej dawki. W zakresie dawek od 10 mg do 80 mg, kinetyka osoczowa pantoprazolu jest liniowa 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

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

Eliminacja

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 wydalone 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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedynie niewielka ilość pantoprazolu jest usuwana za pomocą dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2 do 3 godzin), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż dla pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Child) wartości okresów półtrwania wydłużają się do 7 i 9 h, zaś wartości AUC wzrastały 5-7 krotnie, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5- krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci słabo metabolizujący

U około 3% populacji europejskiej występuje brak działającego enzymu CYP2C19; są to osoby słabo 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 słabo metabolizujących niż u osób mających działający enzym CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie maksymalne stężenie w surowicy zwiększało się o około 60%. Te dane nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Dzieci i młodzież

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

Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg pantoprazolu dzieciom w wieku 2 do 16 lat nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC i objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione benzimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy, występujących u szczurów długotrwałego podawania pantoprazolu w dużych dawkach. W dwuletnich badaniach na gryzoniach zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

U szczurów, którym podawano najwyższą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg), zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki terapeutyczne u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

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

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku przez łożysko 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

Krospowidon (typ A, typ B)

Sodu węglan

Sorbitol (E 420)

Wapnia stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Powidon (K 25)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Glikol propylenowy

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer

Sodu laurylosiarczan

Polisorbat 80

Makrogol 6000

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

Pojemnik HDPE: 3 miesiące po pierwszym otwarciu pojemnika

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik: pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium), w tekturowym pudełku

Opakowanie: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 lub 140 tabletek dojelitowych

Pojemniki z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć (dwutlenek krzemu) z zakrętką z polipropylenu

Opakowanie: 250 tabletek dojelitowych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19730

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.2012 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 05.02.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.10.2024