

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazole 123ratio, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółte, owalne, dwuwypukłe, gładkie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Objawowa postać choroby refluksowej przełyku.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Dorośli

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie

Dorośli i młodzież od 12 roku życia.

Objawowa postać choroby refluksowej przełyku.

Zalecana dawka doustna produktu Pantoprazole 123ratio to 1 tabletką 20 mg raz na dobę. Objawy ustępują zwykle po 2-4 tygodniach leczenia. Jeśli działanie nie jest wystarczające, lek należy stosować przez kolejne 4 tygodnie. Po ustąpieniu objawów, objawy nawracające można kontrolować stosując 1 tabletkę Pantoprazole 123ratio raz na dobę w razie potrzeby („na żądanie”). W przypadku niemożności opanowania objawów przy dawkowaniu w razie potrzeby (na „żądanie”) można rozważyć ponowne stosowanie produktu w sposób ciągły.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

W długotrwałym leczeniu zaleca się 1 tabletkę Pantoprazole 123ratio 20 mg raz na dobę jako dawkę podtrzymującą. Jeśli wystąpi nawrót choroby, dawkę tę można zwiększyć do 40 mg pantoprazolu na dobę. W tym przypadku zalecane jest stosowanie produktu Pantoprazole 123ratio 40 mg. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można zmniejszyć ponownie do 20 mg pantoprazolu na dobę.

Dorośli

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

Zalecana dawka to 1 tabletka produktu Pantoprazole 123ratio20 mg raz na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt Pantoprazole 123rationie jest zalecany u dzieci poniżej 12 lat, ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Osoby starsze

U osób starszych nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Sposób podania

Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać, należy je przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem, połykając w całości i popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w okresie leczenia pantoprazolem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania produktu, należy regularnie monitorować aktywność enzymów wątrobowych. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Równoczesne podawanie z NLPZ

Stosowanie produktu Pantoprazole 123ratio20 zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów leczonych nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów, u których konieczne jest kontynuowanie leczenia NLPZ i występuje u nich zwiększone ryzyko powstania zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych powinno być określone zgodnie z indywidualnymi czynnikami ryzyka, m.in.: podeszłym wiekiem (powyżej 65 lat), owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy, krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Wystąpienie objawów alarmowych

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, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

Równoczesne podawanie z atazanawirem

Równoczesne podawanie atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli podawanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej ocenia się jako konieczne, zaleca się dokładną kliniczną kontrolę (np. obecność wirusa) w połączeniu z zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pantoprazolem pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ oraz obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

Długotrwała terapia

Przy długotrwałej terapii, szczególnie gdy leczenie trwa ponad rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

Hipomagnezemia

Donoszono o przypadkach ciężkiej hipomagnezemia u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej, takie jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Poważne objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyżka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy, arytmia komorowa mogą mieć miejsce, ale łatwo je przeoczyć. U większości pacjentów objawy hipomagnezemia ustępowały po suplementacji magnezu oraz zaprzestaniu przyjmowania inhibitorów pompy protonowej.

Lekarz powinien rozważyć pomiar poziomu magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej oraz cyklicznie w trakcie leczenia u pacjentów, u których konieczne jest wydłużone podawanie leku lub pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub innymi lekami powodującymi hipomagnezemia (np. diuretyki).

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, stosowane zwłaszcza w dużych dawkach oraz przez długi okres czasu (>1 roku), mogą w niewielkim stopniu przyczyniać się do zwiększenia ryzyka złamania biodra, nadgarstka oraz kręgosłupa, głównie u osób starszych lub przy współistnieniu innych stwierdzonych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej zwiększają ogólne ryzyko złamania o 10 – 40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany innymi czynnikami. Pacjenci, u których występuje ryzyko zachorowania na osteoporozę powinni zostać objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz należy zapewnić przyjmowanie odpowiednich poziomów witaminy D i wapnia.

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Przypuszcza się, że pantoprazol, tak jak i inne inhibitory pompy protonowej (ang. PPIs), może zwiększać ilość bakterii naturalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stosowanie Pantoprazole 123ratiomoże prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella*, *Campylobacter* i *C.difficile*.

Podostry toczeń rumieniowaty skórny (PoTRS)

Inhibitory pompy protonowej związane są w bardzo rzadkich przypadkach z PoTRS. W przypadku wystąpienia uszkodzeń, zwłaszcza na miejscach skóry eksponowanych na światło słoneczne oraz jeśli towarzyszą temu bóle stawów, pacjent powinien natychmiast poszukać pomocy medycznej. Lekarz powinien rozważyć przerwanie stosowania pantoprazolu. PoTRS po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, zwiększa ryzyko wystąpienia PoTRS po zastosowaniu innego inhibitora pompy protonowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych leków

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność istotnie zależy od pH w żołądku np. niektóre azole przeciwgrzybiczne jak ketokonazol, intrakonazol, posakonazol i inne leki jak erlotynib.

Leki stosowane w terapii HIV (atazanawir)

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

Przeciwwązkrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem a fenprokumonem lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości INR (ang. international normalized ratio – międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwwązkrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego / INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Metotreksat

Jednoczesne podanie wysokich dawek metotreksatu (np. 300 mg) oraz inhibitorów pompy protonowej zwiększa poziom metotreksatu u niektórych pacjentów. Z tego względu w schematach leczenia z użyciem dużych dawek metotreksatu, np. rak i łuszczyca, należy wziąć pod uwagę tymczasowe wycofanie pantoprazolu.

Inne badania dotyczące interakcji

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P-450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś, inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Badania interakcji z innymi substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina, i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestriadol nie wykazały klinicznie istotnych interakcji.

Wyniki z zakresu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie koliduje z zależnym od p-glikoproteiny wchłanianiem digoksyny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zubożniającymi.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Pantoprazole 123ratio nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet. Dlatego też, decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać stosowanie produktu Pantoprazole 123ratio należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Pantoprazole 123ratio.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (ang. ADRs). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u około 1% pacjentów to biegunka i ból głowy.

W poniższej tabeli objawy niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją 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 ($\leq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie jest możliwe zastosowanie klasyfikacji częstości, dlatego ich częstość jest oznaczona jako „nie znana”.

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

Tabela nr 1. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem pantoprazolu zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
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		Hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol); Zmiany masy ciała		Hiponatremia, Hipomagnezemia [patrz punkt 4.4] Hipokalcemia z towarzyszącym niedoborem magnezu we krwi; hipokaliemia

Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie agrawacje)	Dezorientacja (i wszystkie agrawacje)	Omamy, Splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, 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	Biegunka; Nudności /wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w nadbrzuszu			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby; Żółtaczką; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna / Wyprysk / Wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczyńnioruchowy		Zespół Stevens–Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostry toczeń rumieniowaty skórny (<i>patrz punkt 4.4</i>)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (<i>patrz punkt 4.4</i>)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcz mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwą progresją do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail:ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane. Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dlatego nie można go usunąć przy pomocy dializy.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym, brak właściwych 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 specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol przekształcany jest do postaci czynnej i 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 prowadzi to do ustąpienia objawów w ciągu dwóch tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H₂, 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 pompą protonową na poziomie receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Efekt jest taki sam niezależnie od tego, czy produkt jest podawany 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 rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego 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.

Zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, w przypadku długotrwałego leczenia pantoprazolem, dłuższego niż rok, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 20 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie 2,0-2,5 godziny po podaniu i wynosi około 1-1,5 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

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

Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość pola pod krzywą (ang. AUC), maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Równoczesne przyjmowanie pokarmu może wpłynąć na opóźnienie działania leku.

Dystrybucja

Pantoprazol wiąże się z białkami krwi w około 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. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/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 dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu).

Eliminacja

Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

Charakterystyka u pacjentów/specjalne grupy pacjentów

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

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u chorych poddawanych dializie). Tak jak u 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 leku.

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Child) okres półtrwania wydłuża się do 3-6 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-5-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

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

Dzieci

Po podaniu dzieciom w wieku 5 – 16 lat pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu wartości AUC i C_{max} odpowiadały zakresowi wartości dla dorosłych. Po pojedynczym podaniu

dożylnym dzieciom w wieku 2 – 16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensem pantoprazolu, a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto, u szczurów obserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. 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 obserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów i 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.) obserwowano 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 płodność i działania teratogennego.

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

Disodu fosforan bezwodny

Mannitol (75-315 µm) (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian (roślinny)

Otoczka:

Hypromeloza 6 cP

Trietylu cytrynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blister Aluminium/Aluminium – opakowania zawierające 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98 lub 100 tabletek.
2. Butelka HDPE z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci zawierająca środek pochłaniający wilgoć, zawierająca 14, 15, 28, 30, 56, 60 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.,
ul. Emilii Plater 53,
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17488

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

2010-11-16

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Lipiec 2016 r.