

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamyl 20 mg, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pamyl 20 mg: każda tabletki dojelitowa zawiera 22,550 mg pantoprazolu sodowego półtorawodnego, co odpowiada 20 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Tabletka powlekana, ciemnożółta, owalna, o wymiarach 4,3 mm x 8,4 mm, obustronnie wypukła, bez napisów po obydwu stronach tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież od 12 lat

Leczenie objawów choroby refluksowej przełyku.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Dorośli

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy indukowanym przez niselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grup ryzyka, wymagających ciągłego podawania tych leków (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka

Dorośli i młodzież od 12 lat

Leczenie objawów choroby refluksowej przełyku

Zalecana doustna dawka produktu leczniczego Pamyl 20 mg to 1 tabletki na dobę. Złagodzenie objawów osiąga się w ciągu 2-4 tygodni. Jeśli to nie wystarczy, złagodzenie objawów osiąga się w ciągu następných czterech tygodni. Po ustąpieniu objawów, objawy nawracające można kontrolować stosując schemat „na żądanie”, czyli 20 mg pantoprazolu raz na dobę w razie konieczności. Jeśli podawaniem leku „na żądanie” nie można uzyskać zadowalającej kontroli objawów, można rozważyć przejście na leczenie w sposób ciągły.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Przy długotrwałym leczeniu zaleca się dawkę podtrzymującą 1 tabletkę dojelitową Pamyl 20 mg na dobę, którą w razie nawrotu objawów można zwiększyć do 40 mg na dobę. W takich przypadkach dostępne są, tabletki dojelitowe Pamyl 40 mg. Po opanowaniu nawrotu choroby dawkę można ponownie zmniejszyć do 20 mg pantoprazolu na dobę.

Dorośli

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez niselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grup ryzyka, wymagających ciągłego podawania leków z tej grupy.

Zalecane dawkowanie doustne to jedna tabletka dojelitowa Pamył 20 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież poniżej 12 lat:

Produktu leczniczego Pamył 20 mg nie należy stosować u dzieci poniżej 12 lat, ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby nie należy przekraczać dawki 20 mg pantoprazolu na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Sposób podania

Do stosowania doustnego.

Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać. Tabletki powinno się połykać w całości 1 godzinę przed posiłkiem, popijając niewielką ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub 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 trakcie leczenia pantoprazolem należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie pantoprazolem (patrz punkt 4.2).

Stosowanie jednocześnie z NLPZ

Stosowanie leku Pamył 20 mg jako profilaktyki wrzodów żołądka i dwunastnicy indukowanych przez niselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) powinno być ograniczone do pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia NLPZ i są zagrożeni zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań żołądkowo-jelitowych. Zwiększone ryzyko należy oceniać indywidualnie na podstawie takich czynników ryzyka, jak wiek (> 65 lat), choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Nowotwór żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek spośród objawów alarmowych (np. niezamierzona, znacząca utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia przełykania, wymioty krwią, niedokrwistość, smoliste stolce) i przy stwierdzeniu lub podejrzeniu owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową.

Jeśli objawy utrzymują się mimo właściwego leczenia należy rozważyć dalszą diagnostykę.

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

Pantoprazol, podobnie jak wszystkie inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) ze względu na wywoływanie hipo- lub achlorhydrii. Przy długotrwałym leczeniu należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zasobami tej witaminy w organizmie i u osób z czynnikami ryzyka zaburzeń wchłaniania witaminy B₁₂ oraz w przypadku zauważenia odpowiednich objawów klinicznych.

Długotrwałe leczenie

Przy długotrwałym leczeniu, zwłaszcza dłuższym niż rok, pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą.

Zakażenia przewodu pokarmowego wywoływane przez bakterie

Leczenie pantoprazolem może powodować niewielki wzrost ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* i *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Można przypuszczać, że pantoprazol, podobnie jak wszystkie inhibitory pompy protonowej (IPP), może zwiększać liczbę bakterii występujących zwykle w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Hipomagnezemia

Obserwowano ciężkie hipomagnezemie u pacjentów leczonych IPP, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemu, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, jednakże mogą mieć utajony początek, który może zostać przeoczony. U najbardziej dotkniętych pacjentów, hipomagnezemia może ulec poprawie po zaprzestaniu stosowania IPP oraz leczeniu uzupełniającym magnezem.

U pacjentów, u których planowane jest przewlekłe stosowanie IPP lub jednoczesne stosowanie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami) należy rozważyć pomiar poziomu magnezu w osoczu przed rozpoczęciem stosowania IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.

Złamanie kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie gdy stosowane są długotrwałe (>1 rok) w wysokich dawkach, mogą umiarkowanie zwiększać ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w razie współistnienia innych uznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że IPP mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10 – 40%. Część tego wzrostu może być spowodowana innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z grupy ryzyka powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz otrzymywać odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Podostry skórny toczeń rumieniowaty (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej związane jest w bardzo rzadkich przypadkach z SCLE (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*). W przypadku wystąpienia uszkodzeń, zwłaszcza w obrębie obszarów nasłonecznionych skóry i jeśli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien skontaktować się bezwzględnie z lekarzem, który powinien rozważyć przerwanie stosowania pantoprazolu. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w trakcie stosowania z innymi inhibitorami pompy protonowej.

Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może wpływać na wynik badania w kierunku guzów neuroendokrynnych. W celu uniknięcia takiego zakłócenia należy przerwać leczenie omeprazolem na przynajmniej 5 dni przed pomiarem CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli poziom CgA i gastryny nie powróci do poziomu wyjściowego po początkowym pomiarze, należy powtórzyć pomiar po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorem pompy protonowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH

Z powodu nasilonego 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. niektórych azolowych leków przeciwgrzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i innych leków, takich 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 bardzo dokładne kontrolowanie 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.

Leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Równoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonem 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 wydłużenie czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. U pacjentów leczonych jednocześnie pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem konieczne może być kontrolowanie wzrostu wskaźnika INR oraz wydłużenia czasu protrombinowego.

Metotreksat

Przy jednoczesnym stosowaniu dużej dawki metotreksatu (na przykład 300 mg) oraz inhibitorów pompy protonowej u niektórych pacjentów obserwowano wzrost stężenia metotreksatu. Dlatego w warunkach, w których jest stosowany w wysokich dawkach metotreksat, na przykład w chorobie nowotworowej i łuszczycy, może zaistnieć konieczność rozważenia czasowego przerwania stosowania pantoprazolu.

Inne badania interakcji

Pantoprazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, natomiast inne szlaki metaboliczne obejmują oksydację przez CYP3A4.

Badania interakcji z lekami, które również są metabolizowane w tych szlakach, np. z karbamazepiną, diazepamem, glibenklamidem, nifedypiną i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały istotnych klinicznie interakcji.

Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub związkami metabolizowanymi przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

Wyniki całego szeregu badań interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (takich jak kofeina, teofilina), CYP2C9 (takich jak piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (takich jak metoprolol), CYP2E1 (takich jak etanol) ani nie ma wpływu na związane z glikoproteiną P wchłanianie digoksyny.

Nie stwierdzono interakcji z podawanymi jednocześnie lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

Przeprowadzono również badania interakcji, w których pantoprazol podawano jednocześnie z antybiotykiem (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). 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.

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 pantoprazol 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 pantoprazolu 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 pantoprazolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dowodów na zaburzenia płodności po podaniu pantoprazolu w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pantoprazol może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów wystąpią zdarzenia niepożądane związane z lekiem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem są biegunka i bóle głowy, występujące u ok. 1% pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane opisywane podczas stosowania pantoprazolu, uszeregowane według następującej klasyfikacji częstości występowania:

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 ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nie ma możliwości, aby dla wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych w okresie rejestracyjnym określić częstość występowania i dlatego przypisano im kategorię „o nieznaney częstości występowania”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas stosowania pantoprazolu w badaniach klinicznych i w okresie rejestracyjnym

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Narząd, układ					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Małopłytkowość Leukopenia Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemia i podwyższenie stężenia lipidów (tri glicerydów, cholesterolu), zmiany masy ciała		Hiponatremia Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4) Hipokalcemia w skojarzeniu z hipomagnezemią Hipokalemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i nasilenie)	Dezorientacja (i nasilenie)	Omamy, splątanie (zwłaszcza u szczególnie u osób predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy, zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy trawieńcowe (łagodne)	Biegunka, nudności wymioty Wzdęcie brzucha i wiatry, zaparcia, suchość w ustach, uczucie dyskomfortu i ból brzucha			
Zaburzenia wątroby i dróg		Wzrost aktywności	Zwiększone stężenie		Uszkodzenie komórek wątroby,

żółciowych		enzymów wątrobowych (aminotransferazy, GGTP)	bilirubiny		żółtaczka, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka / osutka / wykwity skórne; Świąd skóry	Pokrzywka, obrzęk naczyńnioruchowy		Zespół Stevensa Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy; Podostry skórny toczeń rumieniowaty (patrz punkt 4.4); Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów, bóle mięśni		Skurcze mięśni jako następstwo zaburzeń elektrolitowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (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, 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

Objawy zatrucia u człowieka są nieznane.

Dawki do 240 mg *iv.* podawane w ciągu 2 minut były dobrze tolerowane.

Ze względu na to, że pantoprazol w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest łatwo usuwany za pomocą dializy.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, z wyjątkiem leczenia objawowego i wspomagającego nie ma szczególnych zaleceń terapeutycznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z zaburzeniami wydzielania kwasu solnego w żołądku, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol jest pochodną benzoimidazolu o właściwościach hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez swoiste działanie na pompę protonową w komórkach okładzinowych.

Działanie farmakodynamiczne

Pantoprazol jest przekształcany w postać czynną w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych. Tam hamuje ATP-azę $H^+ - K^+$, czyli końcowe stadium wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień hamowania jest zależny od dawki i wpływa zarówno na wydzielanie podstawowe jak i stymulowane. U większości pacjentów objawy choroby ustępują w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem zmniejsza kwaśność soku żołądkowego zwiększając jednocześnie wydzielanie gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne.

Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową na poziomie receptora komórkowego, może hamować wydzielanie kwasu solnego niezależnie od symulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego czy lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Pod wpływem pantoprazolu zwiększa się stężenie gastryny na czczo. Przy krótkotrwałym stosowaniu, w większości przypadków nie wykracza ono poza górną granicę normy. Przy długotrwałym podawaniu, w większości przypadków stężenie gastryny wzrasta dwukrotnie. Nadmierny wzrost zdarza się jednak tylko w pojedynczych przypadkach. Na skutek tego przy długotrwałym leczeniu u niewielkiego odsetka pacjentów obserwuje się łagodny do umiarkowanego wzrost liczby swoistych komórek endokrynych (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednakże z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że występowanie stanów przedrakowiakowych (rozrost atypowy) czy rakowiaków żołądka podobnych do spotykanych w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3) nie było obserwowane u ludzi.

W trakcie terapii lekami zmniejszającymi wydzielanie soku żołądkowego, w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu, wzrasta poziom gastryny w surowicy. Wzrasta również poziom CgA z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Zwiększony poziom CgA może powodować zakłócenia wyników badań dla guzów neuroendokrynych.

Dostępne dane wskazują, że leczenie inhibitorem pompy protonowej należy przerwać na 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem CgA. Pozwala to na powrót poziomu CgA, który może być fałszywie podwyższony po leczeniu inhibitorami pompy protonowej do poziomu wyjściowego

Na podstawie wyników badań na zwierzętach nie można wykluczyć wpływu przewlekłego, trwającego ponad rok leczenia pantoprazolem na endokrynologiczne parametry tarczycowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest już po podaniu pojedynczej dawki 20 mg doustnie. Przeciętnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 2-3 $\mu\text{g/ml}$ i osiągnięte jest w 2,5 h po podaniu. Wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym.

Farmakokinetyka nie zmienia się 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.

Całkowita biodostępność substancji czynnej w postaci tabletek wynosi ok. 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na AUC, maksymalne stężenie w surowicy, a zatem i na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie posiłku może jedynie wpłynąć na opóźnienie działania leku.

Dystrybucja

Wiązanie pantoprazolu z białkami surowicy wynosi ok. 98%. Objętość dystrybucji wynosi 0,15 l/kg

Metabolizm

Lek jest metabolizowany niemal wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z następczym sprzężaniem z siarczanem, inny szlak metaboliczny polega na oksydacji przez CYP3A4.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 1 godziny zaś klirens wynosi około 0,1 l/godz./kg. W kilku przypadkach obserwowano opóźnioną eliminację. Ze względu na swoiste wiązanie pantoprazolu z pompą protonową komórek okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowaniem wydzielania kwasu). Podstawową drogą eliminacji metabolitów pantoprazolu (ok. 80%) jest wydalanie przez nerki. Reszta jest wydalana z kałem. Podstawowym metabolitem, zarówno w osoczu jak i w moczu jest demetylopantoprazol sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu – ok. 1,5 godziny, jest niewiele dłuższy niż pantoprazolu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci słabo metabolizujący

Okolo 3% populacji europejskiej nie ma funkcjonalnego enzymu CYP2C19, są to tak zwane osoby słabo metabolizujące. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnie pole pod krzywą osoczkowego stężenia w czasie było około 6 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (osoby intensywnie metabolizujące). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były zwiększone o około 60%. Te wyniki nie mają znaczenia dla dawkowania pantoprazolu.

Zaburzenia czynności nerek

Podawanie pantoprazolu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (w tym chorym dializowanym) nie wymaga modyfikacji dawkowania. Podobnie jak u zdrowych ochotników okres półtrwania pantoprazolu jest w tej grupie krótki. Tylko bardzo małe ilości pantoprazolu są dializowane. Pomimo, że główny metabolit ma średnio opóźniony okres półtrwania (2-3h), wydalanie jego jest szybkie i z tego względu nie dochodzi do kumulacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż u pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B wg Childa) okres półtrwania wydłużał się do 3-6 godzin, a wartość AUC wzrastała 3-5-krotnie, maksymalne stężenie w osoczu wzrastało w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami jedynie nieznacznie – 1,3 krotnie.

Osoby w podeszłym wieku

U ochotników w podeszłym wieku AUC i C_{max} są nieznacznie większe w porównaniu z młodszymi badanymi. Różnice te nie są jednak klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

Po podawaniu pojedynczych doustnych dawek pantoprazolu 20 mg lub 40 mg u dzieci w wieku 5-16 lat wartości AUC i C_{max} mieściły się w zakresie odpowiednich wartości u dorosłych.

Po podawaniu pojedynczych dożylnych dawek pantoprazolu 0,8 mg/kg mc. lub 1,6 mg/kg mc. u dzieci w wieku 2-16 lat nie stwierdzano istotnego związku między klirensem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. AUC i objętość dystrybucji były zgodne z wynikami uzyskiwanymi u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnich badaniach rakotwórczości u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto w jednym badaniu, w przedniej części żołądka szczurów stwierdzono brodawczaki płaskonabłonkowe. Mechanizm wpływu pochodnych benzoimidazolu na tworzenie się rakowiaków żołądka był szczegółowo badany i pozwala na wyciągnięcie wniosku, że jest to reakcja wtórna na znaczne zwiększenie stężenia gastryny w osoczu, do jakiego dochodzi u szczurów otrzymujących przez długi czas duże dawki leku. W dwuletnich badaniach na gryzoniach obserwowano wzrost liczby guzów wątroby u szczurów oraz u samic myszy. Zwiększenie to zinterpretowano jako skutek dużego tempa metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W grupie szczurów otrzymujących największe (200 mg/kg) dawki leku obserwowano niewielki wzrost liczby zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów związane jest z wywołanymi przez pantoprazol zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczura. Ponieważ lecznicze dawki pantoprazolu u człowieka są małe, nie oczekuje się działań niepożądanych w obrębie gruczołu tarczowego.

W badaniach reprodukcji u zwierząt objawy niewielkiego toksycznego wpływu na płód obserwowano przy dawkach przekraczających 5 mg/kg.

Badano przechodzenie pantoprazolu przez łożysko u szczurów i wykazano, że zwiększa się ono wraz z zaawansowaniem ciąży. Dlatego stężenie pantoprazolu u płodu wzrasta na krótko przed urodzeniem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Sodu węglan bezwodny (E 500)

Mannitol (E 421)

Krospowidon

Powidon (K-90)

Wapnia stearynian

Otoczka dojelitowa

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Sodu laurylosiarczan

Polisorbat 80 (E433)

Trietylu cytrynian (E1505)

Otoczka

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Butelki z HDPE: przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z HDPE z białą, nieprzezroczystą zakrętką z PP z wkładką uszczelniającą. Butelka zawiera środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy) lub saszetkę pochłaniającą wilgoć „2 w 1” (żel krzemionkowy i węgiel aktywowany), w tekturowym pudełku.

Blister Aluminium/Aluminium z warstwą zawierającą środek pochłaniający wilgoć lub bez warstwy, w tekturowym pudełku.

Butelki: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 250 tabletek.

Blistry: 7, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 56, 70, 70x1, 96 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18658

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 sierpnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2017