

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazole Bluefish, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*) (w postaci 45,10 mg półtorawodnej soli sodowej pantoprazolu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Owalna, obustronnie wypukła, gładka tabletki koloru żółtego.

Wymiary tabletki są następujące:

- szerokość: 6,35 mm ± 0,32 mm (6,03 mm - 6,67 mm)
- długość: 12 mm ± 0,6 mm (11,4 mm - 12,6 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pantoprazole Bluefish wskazany jest do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej w:

- Refluksowym zapaleniu przełyku.

Pantoprazole Bluefish wskazany jest do stosowania u dorosłych w:

- Eradykacji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną przez *H. pylori*.
- Chorobie wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy.
- Zespole Zollingera-Ellisona oraz innych stanach chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Refluksowe zapalenie przełyku

Jedna tabletki produktu Pantoprazole Bluefish na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Pantoprazole Bluefish na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W celu wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku produkt zazwyczaj należy stosować przez 4 tygodnie. Jeśli okres ten nie jest wystarczający do uzyskania wyleczenia, produkt zazwyczaj należy stosować przez kolejne 4 tygodnie.

Dorośli

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

U pacjentów z owrzodzeniem żołądka i dwunastnicy oraz potwierdzoną obecnością *H. pylori*, eradykację bakterii należy prowadzić za pomocą leczenia skojarzonego. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne lokalne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii oraz właściwego stosowania i przepisywania leków przeciwbakteryjnych.

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

- a) Dwa razy na dobę po 1 tabletkę produktu Pantoprazole Bluefish
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny
- b) Dwa razy na dobę po 1 tabletkę produktu Pantoprazole Bluefish
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)
+ dwa razy na dobę po 250 - 500 mg klarytromycyny
- c) Dwa razy na dobę po 1 tabletkę produktu Pantoprazole Bluefish
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)

W przypadku leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori*, drugą tabletkę produktu Pantoprazole Bluefish należy przyjąć 1 godzinę przed kolacją. Leczenie skojarzone prowadzone jest zwykle przez 7 dni i może być przedłużone o kolejne 7 dni, do całkowitego czasu leczenia, do 2 tygodni. Jeżeli w celu zapewnienia całkowitego wyleczenia owrzodzeń wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, należy rozważyć zastosowanie dawkowania zalecanego w leczeniu choroby 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 Pantoprazole Bluefish w monoterapii:

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletkę produktu leczniczego produktu Pantoprazole Bluefish na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Pantoprazole Bluefish na dobę), szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 4 tygodni owrzodzenia żołądka ulegają wyleczeniu. Jeśli okres ten jest niewystarczający, w większości przypadków, w celu uzyskania całkowitego wyleczenia, należy przedłużyć go o następne 4 tygodnie.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletkę produktu Pantoprazole Bluefish na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Pantoprazole Bluefish na dobę), szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 2 tygodni owrzodzenia dwunastnicy ulegają wyleczeniu. Jeżeli okres 2 tygodni jest niewystarczający, w większości przypadków, w celu uzyskania całkowitego wyleczenia, należy przedłużyć go o następne 2 tygodnie.

Zespół Zollingera-Ellisona i inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona i innych patologicznych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki produktu Pantoprazole Bluefish o mocy 40 mg). Dawkę tę można następnie zwiększać lub zmniejszać, w zależności od potrzeb, w oparciu o pomiar wydzielania kwasu solnego w żołądku. Przy dawkach dobowych większych niż 80 mg, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest czasowe zwiększenie dawki do ponad 160 mg, ale nie należy jej stosować dłużej, niż wymaga tego uzyskanie odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego.

Czas trwania leczenia w zespole Zollingera-Ellisona i innych stanach chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowywany do potrzeb klinicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Produktu Pantoprazole Bluefish nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Pantoprazole Bluefish w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg pantoprazolu (1 tabletkę 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ obecnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Pantoprazole Bluefish w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Osoby starsze

U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Produkt Pantoprazole Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek dojelitowych produktu Pantoprazole Bluefish nie należy żuć ani rozgryzać. Tabletki należy połykać w całości, na jedną godzinę przed posiłkiem, 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, podczas leczenia pantoprazolem, a zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania produktu, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie pantoprazolem (patrz punkt 4.2).

Leczenie skojarzone

W przypadku leczenia skojarzonego należy uwzględnić Charakterystyki Produktu Leczniczego wszystkich stosowanych leków.

Nowotwór żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (np. niezamierzona znaczna utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, krwiste wymioty, niedokrwistość lub smoliste stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe.

Jeśli objawy utrzymują się mimo prawidłowego leczenia, należy rozważyć wykonanie dalszych badań.

Jednoczesne 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 4.4).

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi stanami chorobowymi związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, podobnie jak wszystkie inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) na skutek niedoboru kwasu solnego lub bezkwaśności. Należy to uwzględnić u pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ lub obciążonych czynnikami ryzyka zmniejszenia jej wchłaniania w trakcie długotrwałego leczenia lub w razie wystąpienia odpowiednich objawów klinicznych.

Długotrwałe leczenie

W leczeniu długoterminowym, zwłaszcza, jeśli trwa ono dłużej niż rok, pacjenci powinni być poddani regularnym badaniom lekarskim.

Bakteryjne zakażenia żołądkowo-jelitowe

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

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 Pantoprazole Bluefish. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *proton pumps inhibitors*, PPIs), takimi jak pantoprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok, rzadko odnotowano przypadki ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemia, jak uczucie zmęczenia, tężyca, majaczenie, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, jednakże początek choroby może być podstępny i może zostać ona przeoczona. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów hipomagnezemia (oraz hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) uległa poprawie po uzupełnieniu niedoboru magnezu i przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy stosują inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną lub produktami, które mogą powodować hipomagnezemia (np. leki moczopędne) należy rozważyć pomiar stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowo podczas leczenia.

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 starszym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. W niektórych przypadkach zwiększenie tego ryzyka może być związane z występowaniem innych czynników ryzyka. Pacjenci z czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

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

W związku z zastosowaniem pantoprazolu zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane z częstotnością występowania „nieznana”, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną rozplywną martwicę 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). Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz ściśle monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. W przypadku pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast odstawić pantoprazol i rozważyć alternatywne leczenie.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie Pantoprazole Bluefish 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.

Pantoprazole Bluefish zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 40 mg tabletkę to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku

Ze względu na silne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu w żołądku pantoprazol może wpływać na 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, np. erlotynibu.

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.

Leki przeciwzakrzepowe pochodne 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 czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. U pacjentów leczonych jednocześnie pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem konieczne może być monitorowanie wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

Metotreksat

W przypadku jednoczesnego stosowania metotreksatu w dużej dawce (np. 300 mg) oraz inhibitorów pompy protonowej, u niektórych pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia metotreksatu.

W związku z tym, w przypadku stosowania metotreksatu w dużych dawkach np. w leczeniu raka i łuszczycy, należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania pantoprazolu.

Inne badania interakcji

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem układu izoenzymów cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przy udziale CYP2C19; a inne szlaki metaboliczne obejmują utlenianie z udziałem CYP3A4.

W badaniach interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane tymi samymi szlakami metabolicznymi, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki 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 (takich jak kofeina, teofilina), CYP2C9 (takich jak piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (takich jak metoprolol), CYP2E1 (takich jak etanol) ani nie zmienia zależnego od p-glikoproteiny wchłaniania digoksyny.

Nie stwierdzono też żadnych interakcji pantoprazolu z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi.

Przeprowadzono również badania interakcji, w których podawano pantoprazol jednocześnie z antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). Nie stwierdzono 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 Pantoprazole Bluefish 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 Pantoprazole Bluefish w trakcie ciąży.

Karmienie piersią

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że pantoprazol przenika do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego, jednak odnotowano również przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Z tego względu, należy podjąć decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią bądź kontynuowania lub przerwania/wstrzymania się od leczenia produktem leczniczym Pantoprazole Bluefish, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia produktem leczniczym Pantoprazole Bluefish.

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

Produkt leczniczy Pantoprazole Bluefish nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą wystąpić u około 5% pacjentów.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas stosowania pantoprazolu, podzielono według następującej częstości występowania:

Bardzo często (> 1/10); często (> 1/100 do < 1/10); niezbyt często (> 1/1000 do < 1/100); rzadko (> 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nie dla wszystkich działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu możliwe jest określenie częstości występowania według powyższych kategorii, dlatego takie przypadki określono jako częstość „nieznana”. W każdej grupie częstości działania niepożądane wymienione zostały zgodnie z malejącym znaczeniem.

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu odnotowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Trombocytopenia, Leukopenia, Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększenie stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol); Zmiany masy ciała		Hiponatremia; hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia ⁽¹⁾ ; Hipokaliemia ⁽¹⁾
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (również jej nasilenie)	Dezorientacja (również jej nasilenie)	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów podatnych, jak również nasilenie

					podobnych 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 błony śluzowej jamy ustnej; Ból i dyskomfort w obrębie brzucha			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, gamma-glutamylotranspeptydazy)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby; Żółtaczką; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka; Rumień; Wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona, Zespół Lyella (TEN); Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4). Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (<i>ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS</i>)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcze mięśni ⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (<i>ang. tubulointerstitial nephritis - TIN</i>) (z możliwością pogorszenia 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		

1. Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezemii (patrz punkt 4.4)
2. Skurcze 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 181 C

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 przedawkowania u ludzi nie są znane.

Ekspozycja układowa do 240 mg po podawaniu dożylnym w ciągu 2 minut była dobrze tolerowana.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie. W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, nie ma specyficznych zaleceń dotyczących leczenia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym.

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.

Pantoprazol ulega przekształceniu do postaci czynnej w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność enzymu H⁺/K⁺-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów objawy ustępują w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H₂, leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności treści

żołądkowej oraz wtórne zwiększenie 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.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenie gastryny na czczo ulega zwiększeniu pod wpływem pantoprazolu. W czasie krótkotrwałego stosowania w większości przypadków stężenie to nie przekracza górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia, stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu, jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w sporadycznych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak, zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, u ludzi nie obserwowano powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy) czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych na zwierzętach, w przypadku długotrwałego leczenia pantoprazolem przekraczającego okres 1 roku, nie można całkowicie wykluczyć wpływu leku na parametry określające czynność gruczołu tarczowego i aktywności enzymów wątrobowych.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu nawet po podaniu pojedynczej doustnej dawki 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie 2,5 godziny po podaniu i wynosi około 2-3 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

Nie ma różnic w farmakokinetyce produktu po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawki. W zakresie dawek od 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 surowicy 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.

Wydalenie

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 1 godziny a klirens około 0,1 l/h/kg. 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 wydalane przede wszystkim przez nerki z moczem (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci słabo metabolizujący

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.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby starsze

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

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat wartości AUC i C_{max} odpowiadają zakresowi wartości występujących u dorosłych pacjentów. Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki od 0,8 do 1,6 mg/kg mc. dzieciom w wieku od 2 do 16 lat nie stwierdzono wyraźnego związku klirensu pantoprazolu z wiekiem i masą ciała. Wartości AUC i objętość dystrybucji były zgodne z wartościami występującymi u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz genotoksyczności, nie wskazują na istotne ryzyko dla ludzi.

W badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach przez okres dwóch lat (co odpowiada długości życia szczurów), stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto, u szczurów obserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedłożądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione

benzimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego podawania pantoprazolu.

W dwuletnich badaniach obserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów i samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W grupie szczurów otrzymujących najwyższą dawkę (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 wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, mniejsza średnia masa ciała, mniejszy 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 pediatrycznej nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie około-poporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do małej 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 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

Disodu fosforan bezwodny
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Hypromeloza
Trietylu cytrynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Kwasu metakrylowego i akrylanu etylu kopolimer (1:1)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium. Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 56, 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie MZ nr: 17031

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.10.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30/04/2026