

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamyl 40 mg, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pamyl 40 mg: każda tabletka dojelitowa zawiera 45,100 mg pantoprazolu sodowego półtorawodnego, co odpowiada 40 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Tabletka powlekana, żółta, owalna, o wymiarach 5,7 mm x 11,6 mm, obustronnie wypukła, bez napisów po obydwu stronach tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież od 12 lat

- Refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli

- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*
- owrzodzenie żołądka i dwunastnicy
- zespół Zollingera-Ellisona i inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka

Dorośli i młodzież od 12 lat

Refluksowe zapalenie przełyku

Jedna tabletka produktu Pamyl 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Refluksowe zapalenie przełyku wymaga zwykle 4-tygodniowego okresu leczenia. Jeśli cztery tygodnie nie wystarczą, wyleczenie następuje zazwyczaj w ciągu następnych czterech tygodni.

Dorośli

Eradykacja *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z dwoma antybiotykami

U pacjentów z owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy, eradykacja bakterii powinna opierać się na leczeniu skojarzonym. Należy wziąć pod uwagę oficjalne, lokalne wytyczne (np. zalecenia krajowe) dotyczące lekooporności bakterii oraz odpowiedniego stosowania i przepisywania środków przeciwbakteryjnych. W zależności od oporności bakterii, zaleca się następujące skojarzenia w celu eradykacji *Helicobacter pylori*:

- a) Dwa razy na dobę jedna tabletka pantoprazolu
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
+ 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę
- b) Dwa razy na dobę jedna tabletka pantoprazolu
+ 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) dwa razy na dobę
+ 250 - 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę
- c) Dwa razy na dobę jedna tabletka pantoprazolu
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
+ 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) dwa razy na dobę

W leczeniu skojarzonym eradykacji zakażenia *H. pylori*, drugą tabletkę pantoprazolu należy przyjąć na godzinę przed kolacją. Leczenie skojarzone jest przewidziane na siedem dni i może być przedłużone o następne siedem dni czyli do dwóch tygodni trwania leczenia. Jeżeli do wygojenia wrzodów wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, należy rozważyć 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 pantoprazolu w monoterapii:

Choroba wrzodowa żołądka

Jedna tabletka produktu Pamył 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Leczenie owrzodzenia żołądka zwykle trwa cztery tygodnie. Jeśli cztery tygodnie nie wystarczą, wyleczenie następuje zazwyczaj w ciągu następnych czterech tygodni.

Choroba wrzodowa dwunastnicy

Jedna tabletka produktu Pamył 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Leczenie owrzodzenia dwunastnicy zwykle trwa dwa tygodnie. Jeśli dwa tygodnie nie wystarczą, wyleczenie następuje zazwyczaj w ciągu następnych dwóch tygodni.

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

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, dawka początkowa wynosi 80 mg na dobę (2 tabletki produktu Pamył 40 mg). Następnie dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć w zależności od potrzeby. W przypadku dawki powyżej 80 mg na dobę, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Dopuszcza się czasowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg, ale nie powinno być stosowane dłużej niż to konieczne do odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu. Czas trwania leczenia w przypadku zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do potrzeb klinicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Stosowanie produktu Pamył 40 mg nie jest zalecane 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 czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 20 mg pantoprazolu na dobę (1 tabletka produktu Pamył 20 mg). Pantoprazolu nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi

chorobami wątroby, ze względu na brak informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pantoprazolu w leczeniu skojarzonym u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pantoprazolu nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie nie ma informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pantoprazolu w leczeniu skojarzonym u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja 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 lub wchodzącą w skład terapii skojarzonej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy w trakcie leczenia pantoprazolem regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie pantoprazolem (patrz punkt 4.2).

Terapia skojarzona

W przypadku terapii skojarzonej należy zapoznać się z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.

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 wagi 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

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi chorobami przebiegającymi z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego, wymagających przewlekłego leczenia, 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 wywołane przez bakterie

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

Hipomagnezemia

Rzadko obserwowano ciężkie hipomagnezemie u pacjentów leczonych inhibitorami pomp protonowych (IPP), takimi jak pantoprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, jednakże mogą mieć utajony początek, który może zostać przeoczony. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8.). U najbardziej dotkniętych pacjentów, hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) 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 stężenia 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.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (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 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.

Podostry skórny toczень 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 stężenie CgA i gastryny nie powróci do poziomu wyjściowego po początkowym pomiarze, należy powtórzyć pomiar po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorem pompy protonowej.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH

Z powodu nasilonego i długotrwałego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie produktów leczniczych, dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku, np. niektórych azolowych leków przeciwwgrzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol jak również 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 czasu wydłużenia protrombinowego.

Metotreksat

Przy jednoczesnym stosowaniu dużej dawki metotreksatu (np. 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 raku i łuszczycy, może zaistnieć konieczność rozważenia czasowego wstrzymania 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 produktami leczniczymi, 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 jednocześnie pantoprazol podawano z antybiotykiem (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 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 razie ich wystąpienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów wystąpią zdarzenia niepożądane związane z lekiem.

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 nieznanej 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 (triglicerydów, cholesterolu), zmiany masy ciała		Hiponatremia Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4) Hipokalcemia ¹ Hipokalemia ¹
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 dna żołądka (łagodne)	Biegunka, nudności / wymioty Wzdęcia brzucha i wiatry, zaparcia, suchość w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

		i ból brzucha			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, γ -GGTP)	Zwiększone stężenie bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka / osutka / wykwity skórne; Świąd skóry	Pokrzywka, obrzęk naczyńnioruchowy		Zespół Stevensa Johnsona, zespół Lyella (TEN), wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS), rumień wielopostaciowy; podostry skórny toczeń rumieniowaty (patrz punkt 4.4); nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie kości biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów, bóle mięśni		Skurcze mięśni jako następstwo zaburzeń elektrolitowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek (ang. <i>Tubulointerstitial nephritis</i> , 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, obrzęki obwodowe		

¹ Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezarii (patrz punkt 4.4)

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 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 swoje 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 endokrynnych (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednakże z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że występowanie stanów przedrakowych (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 stężenie CgA z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Zwiększone stężenie CgA może powodować zakłócenia wyników badań dla guzów neuroendokrynnych.

Dostępne dane wskazują, że leczenie inhibitorem pompy protonowej należy przerwać na 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem CgA. Pozwala to na powrót stężenia 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 40 mg doustnie. Przeciętnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 2-3 µg/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 wydalenie 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

Około 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 osoczowego 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 (2-3 h), wydalenie 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 7-9 godzin, a wartość wzrastała 5-7-krotnie, maksymalne stężenie w osoczu wzrastało w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami jedynie nieznacznie – 1,5 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 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 neuroendokrynnych. 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 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 niższy średni przyrost masy ciała również wykazywał 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.

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.

Blistry PVC/PE/PVdC: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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.

Blister PVC/PE/PVdC z aluminiową folią przykrywającą w tekturowym pudełku.

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

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

Blister PVC/PE/PVdC: 7, 14, 14 x 1, 28, 28 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 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

Viatrix Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18659

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

08/2024