

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantorena, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółta, owalna, obustronnie wypukła, powlekana tabletka dojelitowa, gładka po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawów choroby refluksowej przełyku (np. zgaga, zarzucanie treści żołądkowej) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego to 20 mg pantoprazolu (1 tabletka) raz na dobę.

W celu złagodzenia objawów, konieczne może okazać się stosowanie leku przez kolejne 2-3 dni. Po zupełnym ustąpieniu objawów leczenie powinno zostać przerwane. Bez konsultacji z lekarzem leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie.

Pacjenta należy pouczyć o konieczności konsultacji z lekarzem, jeśli objawy nie ustąpią w ciągu 2 tygodni leczenia.

W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i najkrótszy czas leczenia inhibitorami pompy protonowej (PPI), odpowiednio do leczonej choroby. Pacjenci nie powinni rozpoczynać powtórnego leczenia przed dokonaniem pełnej oceny przez lekarza prowadzącego.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na ograniczoną liczbę zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne podawanie z inhibitorami proteazy HIV, tj. atazanawir, nelfinawir (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem w przypadku:

- utraty masy ciała niespowodowanej celowym odchudzaniem się, niedokrwistości, krwawienia z przewodu pokarmowego, dysfagii, uporczywych lub krwawych wymiotów. Leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy ciężkiej choroby i opóźnić jej rozpoznanie. W tych przypadkach trzeba wykluczyć podłoże nowotworowe choroby;
- przebytej choroby wrzodowej żołądka lub operacji w obrębie przewodu pokarmowego;
- leczenia objawów niestrawności lub zgagi nieprzerwanie trwającego dłużej niż 4 tygodnie;
- żółtaczki, zaburzenia czynności lub chorób wątroby;
- innych ciężkich chorób wpływających na ogólne samopoczucie;
- jeśli pacjent ma ponad 55 lat i wystąpiły u niego nowe objawy lub zmienił się charakter dotychczas obserwowanych objawów.

Pacjenci z długotrwałymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi, powinni być pod stałą kontrolą lekarza. W szczególności pacjenci powyżej 55 lat, stosujący codziennie produkty lecznicze na niestrawność lub zgagę wydawane bez recepty powinni o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Pacjenci nie powinni stosować równocześnie innych inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptorów histaminowych H₂.

Pacjenci, u których ma zostać wykonana endoskopia lub test urazowy, powinni skonsultować się z lekarzem, zanim zastosują ten produkt leczniczy.

Pacjentów należy poinformować, że produkt nie jest przeznaczony do natychmiastowego usuwania objawów. Ustępowanie objawów może być odczuwalne po dobie stosowania pantoprazolu. W celu uzyskania całkowitego ustąpienia zgagi może być konieczne stosowanie go przez 7 dni. Pacjenci nie powinni stosować pantoprazolu zapobiegawczo.

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, z jakiegokolwiek powodu - także w wyniku zastosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość bakterii normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu, prowadzi do nieznacznie większego ryzyka infekcji przewodu pokarmowego, takich jak zakażenie *Salmonella*, *Campylobacter* lub *C. difficile*.

Produkt leczniczy Pantorena jest przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania (do 4 tygodni) (patrz punkt 4.2). Należy ostrzec pacjentów przed dodatkowymi zagrożeniami wynikającymi z długotrwałego stosowania produktów leczniczych. Należy podkreślać konieczność posiadania recepty i systematycznego nadzoru.

Za istotne w przypadku leczenia długoterminowego uznaje się następujące zagrożenia dodatkowe:

Wpływ na wchłanianie witaminy B12:

Pantoprazol, jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może ograniczać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalamina) wskutek zmniejszenia stężenia lub całkowitego braku kwasu solnego w soku żołądkowym. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z małym stężeniem witaminy B12 w organizmie lub czynnikami ryzyka dotyczącymi ograniczonego wchłaniania witaminy B12, leczonych długotrwale, lub w przypadku zaobserwowania odpowiednich objawów klinicznych.

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 podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

Hipomagnezemia:

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

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

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pantorena może zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których biodostępność zależy od pH w żołądku (np. ketokonazolu).

Wykazano, że równoczesne podawanie zdrowym ochotnikom 300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru z omeprazolem (w dawce 40 mg na dobę) lub 400 mg atazanawiru z lansoprazolem (w pojedynczej dawce 60 mg), powoduje istotne zmniejszenie biodostępności atazanawiru. Wchłanianie atazanawiru zależy od pH. Dlatego też pantoprazolu nie należy podawać jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt

4.3).

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale enzymatycznego układu cytochromu P-450. Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji w specyficznych testach przeprowadzonych dla: karbamazepiny, kofeiny, diazepam, diklofenaku, digoksyny, etanolu, glibenklamidu, metoprololu, naproksenu, nifedypiny, fenytoiny, piroksykamu, teofiliny i doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i etynyloestradiol.

U niektórych pacjentów zaobserwowano, że równoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu (np. 300 mg) z inhibitorami pompy protonowej prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego też u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu, np. w chorobie nowotworowej lub łuszczycy należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania pantoprazolu.

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem i fenprokumonem lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu, w pojedynczych przypadkach podczas równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego - INR. Dlatego też u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego (INR) po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wskazują na toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt leczniczy Pantorena jest przeciwwskazany podczas ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że pantoprazol przenika do mleka. Odnotowano przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet karmiących piersią. Produkt leczniczy Pantorena jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności występujących po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Jeśli taka sytuacja wystąpi, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka i ból głowy, obydwa działania występowały u około 1% pacjentów.

Poniższa tabela obejmuje listę działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia pantoprazolem, uporządkowanych wg następującej klasyfikacji częstości MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, nie ma możliwości zastosowania częstości występowania działań niepożądanych i dlatego są one wymienione z „nieznana” częstością.

W zakresie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono ze zmniejszającą ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane podczas stosowania pantoprazolu obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	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				Hiperlipidemia i zwiększone stężenie lipidów we krwi (triglicerydy, cholesterol); Zmiany masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia ¹
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia snu	Depresja (i pogorszenie stanu psychicznego)	Dezorientacja (i pogorszenie stanu psychicznego)	Omamy; Splątanie (zwłaszcza u pacjentów z predyspozycjami, jak również wszystkie nasilenia tych objawów w przypadku wcześniejszego ich występowania)
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia lub niewyraźne widzenie		

Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; Nudności lub wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w nadbrzuszu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -glutamylotranspeptydaz)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby; Żółtaczką; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka lub rumień, lub wykwit; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Ból stawów; Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie, złe samopoczucie	Zwiększenie temperatury ciała; Obrzęk obwodowy		

¹ Hipokalcemia związana z hipomagnezmią

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 przedawkowania u ludzi nie są znane.

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

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami osocza pantoprazol nie ulega łatwo 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 specyficzny wpływ na pompy protonowe w komórkach okładzinowych.

Pantoprazol ulega przekształceniu do postaci czynnej w kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność enzymu H^+ , K^+ -ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku.

Stopień hamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów spadek wytwarzania kwasu solnego prowadzi do ustąpienia zgagi i objawów refluksu w ciągu jednego tygodnia. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwasności treści żołądkowej oraz wtórne zwiększenie wydzielania gastryny, w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwasności. 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 (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Skutek jest taki sam, niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie, czy dożylnie.

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, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy), czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), nie występowało u ludzi.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasowości wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 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.

Skuteczność kliniczna

W retrospektywnej analizie 17 badań z udziałem 5 960 pacjentów z chorobą refluksową przełyku (ang. GERD), u których stosowano 20 mg pantoprazolu w monoterapii, objawy związane z reflukssem, np. zgaga i kwaśne odbijania, oceniano według standardowej metodologii. Wybrane badania musiały charakteryzować się przynajmniej jednym punktem oceny zarzucania kwasu po dwóch tygodniach. Rozpoznanie GERD w tych badaniach oparte było na ocenie endoskopowej, z wyjątkiem jednego badania, w którym włączanie pacjentów opierało się wyłącznie na symptomatologii.

W tych badaniach odsetek pacjentów, u których zgaga ustąpiła całkowicie po 7 dniach, wynosił 54,0% do 80,6% w grupie stosujących pantoprazol. Po 14 i 28 dniach zgaga ustąpiła całkowicie u odpowiednio 62,9% do 88,6%, oraz 68,1% do 92,3% pacjentów.

Podobne wyniki, jak dla zgagi, osiągnięto dla całkowitego ustępowania kwaśnego odbijania. Odsetek pacjentów, u których objawy zarzucania treści żołądkowej ustąpiły całkowicie wynosił odpowiednio: po 7 dniach 61,5% do 84,4%, po 14 dniach 67,7% do 90,4%, a po 28 dniach 75,2% do 94,5%.

Pantoprazol w każdym wypadku okazał się skuteczniejszy od placebo i H2RA oraz nie gorszy od innych inhibitorów pompy protonowej. Odsetek chorych ze złagodzeniem objawów choroby refluksowej był w znacznym stopniu niezależny od początkowego stopnia zaawansowania GERD.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Pantoprazol po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie po 2-2,5 godzinach od podania leku i osiąga wartości około 1-1,5 µg/ml a wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu. Nie ma różnic w farmakokinetyce leku 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. Stwierdzono, że całkowita biodostępność pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie w surowicy krwi, a tym samym na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może jedynie spowodować opóźnienie działania leku.

Dystrybucja

Pantoprazol wiąże się z białkami osocza w około 98%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg.

Metabolizm i wydalanie

Klirens wynosi około 0,1 l/h/kg, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) około 1 godziny. 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 dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowaniem wydzielania kwasu).

Pantoprazol jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie. Metabolity pantoprazolu są wydalone przede wszystkim przez nerki (około 80%); reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z siarczanem. Okres

półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Charakterystyka u pacjentów/szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u chorych poddawanych dializie, która usuwa tylko niewielkie ilości pantoprazolu). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji produktu.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pantoprazolu pacjentom z marskością wątroby (klasa A, B i C według Child-Pugh), okres półtrwania wydłuża się od 3 do 7 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-6-krotnie. Mimo to, C_{max} zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Podeszły wiek

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} u ochotników w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi ochotnikami, nie jest klinicznie istotne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwających dwa lata badaniach rakotwórczości u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto stwierdzono rozwój brodawczaków płaskonabłonkowych w przedżołądku szczurów. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka poprzez udział podstawionych benzoimidazoli został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do bardzo dużego zwiększenia stężenia gastryny w surowicy krwi, występującego u szczurów podczas długotrwałego podawania dużych dawek pantoprazolu. W trwających dwa lata badaniach na gryzoniach obserwowano zwiększoną ilość guzów wątroby u szczurów i samic myszy, co zinterpretowano jako wynik bardzo szybkiego wątrobowego metabolizmu pantoprazolu.

W grupie szczurów otrzymującej największą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Obecność tych nowotworów wynika ze zmian w procesie rozpadu tyroksyny w wątrobie szczurów wywołanych przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie należy spodziewać się działań niepożądanych dotyczących gruczołu tarczowego.

W badaniach na zwierzętach dotyczących reprodukcji obserwowano objawy niewielkiej fetotoksyczności przy podawaniu dawek ponad 5 mg/kg. Nie wykazano również zaburzeń płodności lub działania teratogennego pantoprazolu.

Stwierdzono, że przenikanie pantoprazolu przez łożysko u szczurów zwiększa się wraz z zaawansowaniem ciąży. W wyniku tego, stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone na krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol
Krospowidon (typ A)
Sodu węglan bezwodny
Wapnia stearynian

Otoczka tabletki:

Hydroksypropyloceluloza (5 cP)
Powidon (K-25)
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka dojelitowa:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
7 lub 14 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Milapharm Sp. z o.o.
pl. Gen. Józefa Hallera 5/14A
03-464 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24755

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maja 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**