CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazole Genoptim, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 45,1 mg pantoprazolu w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego, co odpowiada 40 mg pantoprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółta, owalna, dwuwypukła, powlekana tabletka dojelitowa, gładka po obu stronach (wielkość tabletki ok. 11,2 mm x 5,5 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- Refluksowym zapaleniu przełyku.

Pantoprazole Genoptim jest wskazany 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 w 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 dojelitowa tabletka produktu Pantoprazole Genoptim na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może zostać podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę), zwłaszcza, gdy brak odpowiedzi na inne leczenie. Do wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku niezbędny jest zwykle okres 4 tygodni. Jeśli to nie wystarcza, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Dorośli
Eradykacja *H. pylori* w skojarzeniu z dwoma odpowiednimi antybiotykami
U pacjentów z owrzodzeniem żołądka i dwunastnicy oraz potwierdzoną obecnością *H. pylori*, eradykację bakterii powinno prowadzić się 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 tabletce Pantoprazole Genoptim
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny

b) dwa razy na dobę po 1 tabletce Pantoprazole Genoptim
+ 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 tabletce Pantoprazole Genoptim
+ 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 celu eradykacji *H. pylori*, drugą tabletkę produktu leczniczego Pantoprazole Genoptim 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 trwania leczenia łącznie do dwóch 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.

Jeśli nie ma możliwości zastosowania leczenia skojarzonego, np. badania wykazały, że pacjent nie jest nosicielem *H. pylori*, w przypadku monoterapii produktem leczniczym Pantoprazol Genoptim zastosowanie mają następujące wytyczne dotyczące dawkowania:

<u>Leczenie wrzodów żołądka</u>
Jedna tabletka Pantoprazole Genoptim na dobę.
W indywidualnych przypadkach dawka może zostać podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę), zwłaszcza, gdy brak odpowiedzi na inne leczenie. Do wyleczenia wrzodów żołądka niezbędny jest zwykle okres 4 tygodni. Jeśli to nie wystarcza, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

<u>Leczenie wrzodów dwunastnicy</u>
Jedna tabletka Pantoprazole Genoptim na dobę.
W indywidualnych przypadkach dawka może zostać podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę), zwłaszcza, gdy brak odpowiedzi na inne leczenie. Wrzody dwunastnicy goją się zwykle w ciągu 2 tygodni. Jeśli dwutygodniowy okres leczenia jest niewystarczający, prawie we wszystkich przypadkach, wyleczenie następuje w ciągu kolejnych dwóch tygodni.

<u>Zespół Zollingera-Ellisona i inne chorobowe stany będące wynikiem nadmiernego wydzielania.</u>
W przypadku długotrwałego leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych chorobowych stanów będących wynikiem nadmiernego wydzielania kwasu terapię należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 80 mg (2 tabletki Pantoprazole Genoptim, 40 mg). Następnie dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć według potrzeb na podstawie pomiarów wydzielania kwasu solnego w żołądku. W przypadku dawek większych niż 80 mg na dobę, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Przejściowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg pantoprazolu jest możliwe, ale dawka taka nie powinna być podawana dłużej niż jest to niezbędne do uzyskania odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego.

Czas trwania leczenia w przypadku zespołu Zollingera-Ellisona i innych chorobowych stanów będących wynikiem nadmiernego wydzielania kwasu jest nieokreślony i powinien zostać dostosowany do potrzeb klinicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (1 tabletka 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Produktu leczniczego Pantoprazole Genoptim 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 Pantoprazole Genoptim w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Produktu Pantoprazole Genoptim nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania Pantoprazole Genoptim w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych podczas leczenia pantoprazolem, w szczególności podczas długotrwałego stosowania. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Leczenie skojarzone
W przypadku stosowania leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę również informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego jednocześnie stosowanych leków.

Nowotwór żołądka
Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźniać jego rozpoznanie. W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe.
Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

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 B_{12}
U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz z innymi stanami patologicznymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszyć wchłanianie witaminy B_{12} (cyjanokobalaminy) wskutek hipo- lub achlorhydrii. Możliwość takiego działania należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą witaminy B_{12} w organizmie lub czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B_{12} leczonych długotrwale lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

Długotrwała terapia
W leczeniu długotrwałym, zwłaszcza, kiedy czas leczenia przekracza 1 rok, pacjenci powinni być poddawani regularnej obserwacji.

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie
Leczenie Pantoprazole Genoptim może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella*, *Campylobacter* lub *C. difficile*.

Hipomagnezemia
U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (IPP), takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, rzadko stwierdzano występowanie ciężkiej hipomagnezemii. Objawy ciężkiej hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i arytmia komorowa, mogą rozpocząć się podstępnie i pozostać niezauważone. U pacjentów z największym nasileniem hipomagnezemii (i hipomagnezemii związanej z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) zaprzestanie stosowania inhibitorów pompy protonowej oraz rozpoczęcie leczenia suplementacyjnego magnezem prowadziło do poprawy.

U pacjentów mających przyjmować inhibitory pompy protonowej przez dłuższy czas oraz u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej z lekami, takimi jak digoksyna lub innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować hipomagnezemię (np. diuretyki) pracownicy ochrony zdrowia powinni rozważyć badanie stężenia magnezu przed rozpoczęciem terapii inhibitorami pompy protonowej, jak i okresowo w jej trakcie.

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 sugerują, 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.

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

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 pantoprazolu. 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 Pantoprazole Genoptim 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 Genoptim 40 mg zawiera sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 tabletkę, to znaczy produkt 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 silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania soku solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie innych produktów leczniczych, dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku, np. niektóre azole przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i inne leki, takie 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, ponieważ 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 ścisłe 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.

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 fenoprokumon. 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
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.

Inne badania dotyczące interakcji
Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P-450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi, metabolizowanymi przy udziale tego samego układu enzymatycznego, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypiną oraz doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały klinicznie istotnych interakcji.

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

Wyniki z zakresu badań dotyczących interakcji wykazały, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie zakłóca zależnego od p-glikoproteiny wchłaniania digoksyny.

Nie obserwowano interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi kwas solny.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono także podając pantoprazol jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksycyliną). Nie wykryto 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 produktu Pantoprazole Genoptim w czasie 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 produktu Pantoprazole Genoptim biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność
W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono zaburzenia płodności po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pantoprazol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (ang. ADRs - adverse drug reactions).

b) Tabela z listą działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości:

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione od najcięższych do najmniej ciężkich.

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

Częstość występowania / **Klasyfikacja układów i narządów**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			agranulocytoza	małopłytkowość leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologiczne-go			nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (trójglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała		hiponatremia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), hipokalcemia[(1)] hipokaliemia

Zaburzenia psychiczne		zaburzenia snu	depresja (i wszystkie agrawacje)	dezorientacja (i wszystkie agrawacje)	omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowa-nych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku		parestezje
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia/ niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	polipy dna żołądka (łagodne)	biegunka, nudności i (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		zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ-GT)	zwiększenie stężenia bilirubiny		uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczka, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna / wyprysk / wykwity skórne, świąd	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy		zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół

					DRESS)
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					śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephropathy, TIN) (z możliwością pogorszenia czynności nerek do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, 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).] skurcz mięśni w wyniku zaburzenia elektrolitów

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, PL-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 podawano dożylnie przez 2 minuty i były dobrze tolerowane.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie. W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym, brak właściwych zaleceń terapeutycznych.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania
Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność 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. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H2, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem na poziomie receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy produkt jest podawany doustnie czy dożylnie.

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 neuroendokrynnych.
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.

Działanie farmakodynamiczne
Wartości stężenia gastryny na czczo ulegają zwiększeniu pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w sporadycznych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego ECL (ang. enterochromaffin-like cell) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy), czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), nie było obserwowane u ludzi.

W przypadku długotrwałej terapii, gdy leczenie pantoprazolem trwa ponad rok, zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Pantoprazol wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu nawet po podaniu pojedynczej dawki doustnej 40 mg. Po średnio około 2–2,5 godziny po podaniu lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy równe około 2 – 3 µg/ml i jego wartość pozostaje stała po podaniu wielokrotnym. Farmakokinetyka nie różni się po pojedynczym i po wielokrotnym podaniu. W zakresie dawek od 10 mg

do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu po podaniu doustnym i dożylnym jest liniowa. Bezwzględna biodostępność z tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie ma wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie w surowicy i przez to 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 ta jest prawie wyłącznie metabolizowana w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzęganiem z siarczanem, zaś. inne szlaki metaboliczne obejmują utlenianie przez CYP3A4.

Eliminacja
Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/godz./kg. Opóźnienie wydalania obserwowano w nielicznych przypadkach. Z powodu specyficznego wiązania pantoprazolu z pompami protonowymi w komórkach okładzinowych okres półtrwania w fazie eliminacji nie jest skorelowany ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowaniem wydzielania kwasu solnego). Metabolity pantoprazolu są wydalane głównie przez nerki (około 80%) pozostała część jest wydalana 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 godz.) jest nieznacznie dłuższy niż samego pantoprazolu.

Szczególne 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 funkcjonaly enzym CYP2C19 (osoby intensywnie metabolizujące). Średnie warości maksymalnego stężenia w osoczu wzrosły o około 60%. Dane te nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). Podobnie jak w przypadku osób zdrowych, 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 produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według klasyfikacji Childa-Pugha) okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartości AUC zwiększają się 5-7-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Pacjenci w podeszłym wieku
Niewielkie zwiększenie wartości AUC i stężenia maksymalnego (ang. C_{max}) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież
Po podaniu dzieciom w wieku 5-16 lat pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu, wartości AUC i C_{max} odpowiadały zakresowi wartości dla dorosłych.
Po pojedynczym podaniu dożylnym dzieciom w wieku 2-16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidiazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami. W dwuletnich badaniach zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co tłumaczono zjawiskiem zależnum od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W przypadku szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów wiąże się 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 okołopoporodowym, 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 masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upłynięciu 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 w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg zastosowanej w tym badaniu.

W badaniach nie wykazano zaburzeń płodności lub działania teratogennego.

Badania u szczurów dotyczące przenikania pantoprazolu przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie pantoprazolu do krążenia płodowego w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone krótko przed porodem.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Mannitol (E 421)
Krospowidon typu A (E 1202)
Sodu węglan bezwodny
Wapnia stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 5cP (E 464)
Powidon K - 25 (E 1201)
Glikol propylenowy (E 1520)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Kwasu metakrylowego kopolimer (1:1), dyspersja 30 %
Trietylu cytrynian (E 1505)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z: OPA (orientowanego poliamidu)/Aluminium/ PVC i folii aluminiowej, w tekturowym pudełku.
Zawartość opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek.

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

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20839

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.12.2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.07.2016

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.06.2026