

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASTELOC, 40 mg, tabletki dojelitowe.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu (w postaci 45,16 mg pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

ASTELOC, 40 mg: ciemnożółta, eliptyczna, obustronnie wypukła tabletka dojelitowa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

– Refluksowym zapaleniu przełyku.

ASTELOC wskazany jest do stosowania u dorosłych w: – Eradykacji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w terapii skojarzonej z odpowiednimi antybiotykami u chorych z owrzodzeniami wywołanymi przez *H. pylori*;

– Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy;

– Zespole Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Refluksowe zapalenie przełyku

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

Dorośli

Eradykacja *H. pylori* w terapii skojarzonej 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 uwzględnić oficjalne lokalne wytyczne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii oraz odpowiedniego stosowania

i przepisywania leków przeciwbakteryjnych. W zależności od występującej oporności zaleca się następujące schematy terapii skojarzonej w celu eradykacji *H. pylori*:

a) dwa razy na dobę po jednej tabletki ASTELOC
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny

b) dwa razy na dobę po jednej tabletki ASTELOC
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg (lub 500 mg tynidazol) + dwa razy na dobę po 250 - 500 mg klarytromycyny

c) dwa razy na dobę po jednej tabletki ASTELOC
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)

W przypadku terapii skojarzonej w celu eradykacji *H. pylori* drugą tabletkę ASTELOC należy przyjmować 1 godzinę przed wieczornym posiłkiem. Terapię skojarzoną stosuje się zwykle przez 7 dni i można ją przedłużyć o kolejnych 7 dni do łącznie dwóch tygodni. Jeśli w celu zapewnienia całkowitego wyleczenia owrzodzeń wskazane jest dalsze stosowanie pantoprazolu, należy rozważyć zastosowanie dawkowania zalecanego w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne, np. gdy w teście na *H. pylori* uzyskano ujemny wynik, zaleca się następujące dawkowanie produktu ASTELOC w monoterapii.

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletki ASTELOC na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek ASTELOC na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 4 tygodni owrzodzenia żołądka ulegają wyleczeniu. Jeśli ten okres jest niewystarczający, wyleczenie zmian uzyskuje się zazwyczaj po kolejnych 4 tygodniach.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletki ASTELOC na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek ASTELOC 40 na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 2 tygodni owrzodzenia dwunastnicy ulegają wyleczeniu. Jeśli 2-tygodniowy okres leczenia jest niewystarczający, prawie we wszystkich przypadkach wyleczenie zmian uzyskuje się po kolejnych 2 tygodniach.

Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki ASTELOC 40 mg). Następnie dawka może zostać zwiększona lub zmniejszona w zależności od potrzeb, na podstawie wyników badań wydzielania soku żołądkowego. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podzielić i podawać dwa razy na dobę.

Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg na dobę, ale nie powinna być ona stosowana dłużej, niż to konieczne do uzyskania odpowiedniego hamowania wydzielania kwasu.

Czas trwania leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego jest nieograniczony i należy go dostosować do potrzeb klinicznych.

Pacjent z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (1 tabletki 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. ASTELOC 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 ASTELOC w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. ASTELOC 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 ASTELOC w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Pantoprazol 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 ciężką niewydolnością wątroby podczas leczenia pantoprazolem, zwłaszcza w przypadku stosowania długotrwałego należy regularnie monitorować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Terapia skojarzona

W przypadku terapii skojarzonej należy uwzględnić informacje zawarte w Charakterystykach 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 B₁₂

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów z niedoborem witaminy B oraz obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

Długotrwała terapia

Przy długotrwałej terapii, szczególnie gdy leczenie trwa ponad rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Leczenie produktem ASTELOK 40 może powodować niewielki wzrost ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych bakteriami z rodziny *Salmonella* i *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), do których należy pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące i w większości przypadków przez rok. Objawy ciężkiej hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, zawroty głowy, drgawki 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 PPI.

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

Złamanie kości

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza gdy są stosowane w wysokich dawkach i przez długi czas (>1 roku), mogą w niewielkim stopniu zwiększyć ryzyko złamania kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

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 przerywania stosowania produktu z Pantoprazolem. 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 chromatograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie Pantoprazolem 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

Produkty lecznicze których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie innych produktów leczniczych dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku np. niektóre azole przeciwgrzybicze takie jak ketokonazol, itraconazol, 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 gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.4).

Jeśli konieczne jest jednoczesne podanie inhibitorów proteazy wirusa HIV z inhibitorem pompy protonowej zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (np. miano wirusa). Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora proteazy wirusa HIV.

Przeciwwzkrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Równoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonem nie miało wpływu na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu lub zmianę wartości INR (ang. international normalized ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jednakże odnotowano zwiększenie wartości INR oraz czasu protrombinowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej oraz warfarynę lub fenprokumon. Wzrost wartości INR oraz czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. U pacjentów leczonych jednocześnie pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem konieczne może być monitorowanie wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

Metotreksat

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu w wysokiej dawce (np. 300 mg) z inhibitorem pompy protonowej u niektórych pacjentów zgłaszano podwyższenie stężenia metotreksatu. Dlatego w sytuacjach wymagających podawania wysokich dawek metotreksatu, np. w leczeniu nowotworów lub łuszczycy, należy rozważyć okresowe odstawienie pantoprazolu.

Inne badania interakcji

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie w układzie izoenzymów cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś szlaki metaboliczne obejmują utlenianie z udziałem CYP3A4.

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazano klinicznie istotnych interakcji.

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

Wyniki wielu badań interakcji wskazują, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych z udziałem CYP1A2 (takich jak kofeina, teofilina), CYP2C9 (takich jak piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (takich jak metoprolol), CYP2E1 (takich jak etanol) ani nie zaburza zależnego od p-glikoproteiny wchłaniania digoksyny.

Nie stwierdzono również interakcji pomiędzy pantoprazolem a jednocześnie stosowanymi lekami zubożniającymi kwas solny w żołądku.

Przeprowadzono również badania interakcji, podczas których podawano pantoprazol jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksycyliną). Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji.

Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19

Inhibitory cytochromu CYP2C19 takie jak fluwoksamina mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na pantoprazol. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów leczonych długotrwale dużymi dawkami pantoprazolu lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Induktory enzymów cytochromu CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać w osoczu stężenie inhibitorów pompy protonowej, metabolizowanych przez te układy enzymatyczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Umiarkowana ilość danych u kobiet w ciąży (pomiędzy 300-1000 kobiet w ciąży) nie wskazuje, aby produkt z pantoprazolem działał toksycznie na płód i noworodka.

W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu ASTELOC w trakcie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano 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 z Pantoprazolem 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 obsługiwanie maszyn

ASTELOC nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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 maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u około 1% pacjentów to: biegunka i ból głowy.

W tabeli poniżej zestawiono objawy niepożądane występujące podczas stosowania pantoprazolu zgodnie z następującą klasyfikacją częstości występowania:

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

Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie jest możliwe zastosowanie klasyfikacji częstości, dlatego ich częstość jest oznaczona jako „nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się cię ż koś cią .

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

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów					

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	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			Hiperlipidemie i zwiększone stężenia lipidów (triglicerydów, cholesterolu), zmiana 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 (zwłaszcza u predysponowanych pacjentów oraz nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Choroby oka			Zaburzenia widzenia/nieostre widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka, nudności/wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfortu w nadbrzuszu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenie bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki		Wysypka skórna /osutka/	Pokrzywka, obrzęk		Zespół Stevensa-Johnsona, zespół

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
podskórnej		wykwity skórne, świąd	naczynioruchowy		Lyella, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie 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 (z możliwością progresji do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała, obrzęk obwodowy		

1. Hipokalcemia w połączeniu z hipomagnezemią
2. Skurcze mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Podawanie dożylnie dawek sięgających 240 mg w ciągu 2 minut było dobrze tolerowane.

Ponieważ pantoprazol wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym, brak konkretnych zaleceń terapeutycznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzimidazolem hamującym wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pomp protonowych w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej, która 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. U większości pacjentów ustąpienie objawów uzyskuje się w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H₂, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwasności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwasności. 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). Działanie jest takie samo niezależnie od tego, czy produkt jest podawany doustnie, czy dożylnie.

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. Do nadmiernego zwiększenia stężenia gastryny dochodzi jednak 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.

Podczas leczenia przeciw wydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasowości wewnątrz żołądkowej. 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol ulega szybkiemu wchłanianiu, maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się nawet po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg. Przeciętnie po około 2,5 godz. po podaniu uzyskuje się maksymalne

stężenie w surowicy krwi wynoszące około 2-3 µg/ml, które utrzymuje się na stałym poziomie po wielokrotnym podawaniu dawek produktu leczniczego.

Farmakokinetyka nie różni się podczas podawania dawek pojedynczej i wielokrotnych. W zakresie dawek od 10 do 80 mg kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Całkowita dostępność biologiczna z tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość pola pod krzywą (ang. AUC), maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym biodostępność. Jednakże jednoczesne spożycie posiłku może spowodować opóźnienie działania leku.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzężaniem z siarczanem, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Eliminacja

Okres półtrwania wynosi około 1 godzinę, a klirens około 0,1 l/godz. na kg mc. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalania. Z uwagi na specyficzne wiązanie pantoprazolu z pompami protonowymi w komórkach okładzinowych, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje z o wiele dłuższym czasem działania (zahamowaniem wydzielania kwasu).

Wydalanie metabolitów pantoprazolu odbywa się głównie przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest desmetylopantoprazol w postaci sprzężonej z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godz.) nie jest wiele dłuższy niż pantoprazolu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci słabo metabolizujący

Około 3% populacji Europy nie posiada aktywnego enzymu CYP2C19, co określa się mianem słabego metabolizmu. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnia wartość pola pod krzywą stężenia w czasie była około 6 razy wyższa u osób słabo metabolizujących lek w porównaniu z osobami posiadającymi aktywny enzym CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było wyższe o około 60%. Wyniki te nie mają wpływu na sposób dawkowania pantoprazolu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów dializowanych). Tak jak u osób zdrowych, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu ulegają dializie. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu ulega umiarkowanemu wydłużeniu (do 2-3 godzin), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do nagromadzenia leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (klasy A i B według klasyfikacji Childa) okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartość AUC wzrasta 5-7-krotnie, zwiększenie maksymalnego stężenia w surowicy krwi jest niewielkie i stanowi 1,5-krotność wartości u osób zdrowych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zwiększenie w niewielkim stopniu wartości AUC oraz stężenia maksymalnego (ang. C_{max}) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

Dzieci i młodzież

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat wartości AUC i C_{max} mieściły się w zakresie odpowiadających im wartości u osób dorosłych.

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg pantoprazolu dzieciom w wieku od 2 do 16 lat nie odnotowano istotnej zależności pomiędzy klirensem pantoprazolu a wiekiem bądź masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi dotyczącymi osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane podczas konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto w jednym badaniu u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego podawania pantoprazolu w dużych dawkach.

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

W przypadku szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano niewielkie zwiększenie występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze stosowane u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniach wpływu na reprodukcję zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawkę większą niż 5 mg/kg.

W badaniach wpływu na reprodukcję zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawkę większą niż 5 mg/kg.

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogenne.

Badania u szczurów dotyczące przenikania produktu przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie produktu 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

mannitol,
sodu węglan bezwodny,
karboksymetylkoścobia sodowa (typ A),
kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer,
wapnia stearynian.

Otoczka: Opadry white OY-D-7233;
hypromeloza 3 cP,
tytanu dwutlenek (E 171),
talk,
makrogol 400,
sodu laurylosiarczan,

Otoczka: Kollicoat MAE 30 PD yellow:

kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer dyspersja 30%,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek żółty (E 172),
tytanu dwutlenek (E 171),
talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE z wieczkiem z LDPE zawierającym środek osuszający, w tekturowym pudełku.
Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blistry zawierające: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletek

Butelka z HDPE: 30, 100, 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24455

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

12 grudzień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.10.2019

