

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Controloc 40, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

Substancja pomocnicza:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa (tabletki).

Żółta, owalna, dwustronnie wypukła tabletki powlekana z brązowym nadrukiem „P40” z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

- Refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli

- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną przez *H. pylori*.
- Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy.
- Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecane dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Refluksowe zapalenie przełyku

1 tabletki produktu Controloc 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Controloc 40 na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W celu wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku produkt zazwyczaj należy stosować przez 4 tygodnie. Jeśli okres ten nie jest wystarczający do uzyskania wyleczenia, produkt zazwyczaj należy stosować przez kolejne 4 tygodnie.

Dorośli

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

U pacjentów z owrzeniem 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 tabletkę Controloc 40
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny
- b) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Controloc 40
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)
+ dwa razy na dobę po 250 - 500 mg klarytromycyny
- c) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Controloc 40
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)

W przypadku leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori*, drugą tabletkę Controloc 40 należy przyjąć 1 godzinę przed kolacją. Leczenie skojarzone prowadzone jest zwykle przez 7 dni i może być przedłużone o kolejne 7 dni, do całkowitego czasu leczenia do 2 tygodni. Jeżeli w celu zapewnienia całkowitego wyleczenia owrzodzeń wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, należy rozważyć zastosowanie dawkowania zalecanego w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne, np. gdy w teście na *H. pylori* uzyskano ujemny wynik, zaleca się następujące dawkowanie produktu Controloc 40 w monoterapii:

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletkę Controloc 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Controloc 40 na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 4 tygodni owrzodzenia żołądka ulegają wyleczeniu. Jeśli okres ten jest niewystarczający, w większości przypadków w celu uzyskania całkowitego wyleczenia należy przedłużyć go o następne 4 tygodnie.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletkę Controloc 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Controloc 40 na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 2 tygodni owrzodzenia dwunastnicy ulegają wyleczeniu. Jeżeli okres 2 tygodni jest niewystarczający, w większości przypadków w celu uzyskania całkowitego wyleczenia należy przedłużyć go o następne 2 tygodnie.

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

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki Controloc 40). 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 oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do objawów klinicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Controloc 40 nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

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 Controloc 40 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 Controloc 40 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 Controloc 40 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 Controloc 40 w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w okresie leczenia pantoprazolem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie (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.

Wystąpienie objawów alarmowych

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, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

Równoczesne podawanie z atazanawirem

Równoczesne podawanie atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli podawanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej ocenia się jako konieczne, zaleca się uważną kliniczną kontrolę (np. miano wirusa) w połączeniu z zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

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). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów

z niedoborem witaminy B₁₂ 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

Przypuszcza się, że pantoprazol, tak jak i inne inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors - PPIs), może zwiększać ilość bakterii naturalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stosowanie produktu Controloc 40 może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, do których należy pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące i w większości przypadków, dłużej niż jeden rok opisywano przypadki ciężkiej hipomagnezemii. Objawy ciężkiej hipomagnezemii, takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, mogą rozwinąć się w sposób utajony i w związku z tym nie być rozpoznane. U pacjentów z największym nasileniem hipomagnezemii 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 lekami (np. diuretyki), które mogą powodować hipomagnezemię pracownicy ochrony zdrowia powinni rozważyć badanie stężenia magnezu przed rozpoczęciem terapii inhibitorami pompy protonowej, jak i okresowo w jej trakcie.

Złamanie kości

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (powyżej 1 roku), może nieznacznie zwiększyć ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa, szczególnie u osób w starszym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. 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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych leków

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH w żołądku np. niektóre azole przeciwgrzybicze, jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i inne leki jak erlotynib.

Leki stosowane w terapii HIV (atazanawir)

Równoczesne podawanie atazanawiru i innych leków stosowanych w terapii HIV, których wchłanianie zależy od pH, z inhibitorami pompy protonowej może powodować istotne zmniejszenie biodostępności leków stosowanych w terapii HIV i może wpływać na skuteczność tych leków. Dlatego równoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem a fenprokumonem lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości INR (ang. international normalized ratio - międzynarodowy

współczynnik znormalizowany). Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego / INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Inne badania dotyczące interakcji

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P-450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

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

Wyniki z zakresu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie koliduje z zależnym od p-glikoproteiny wchłanianiem digoksyny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi kwas solny.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Controloc 40 nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka kobiecego. Dlatego też, decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać stosowanie produktu Controloc 40 należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Controloc 40.

4.7 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 urządzeń mechanicznych w ruchu.

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

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 ($\leq 1/10\ 000$), 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 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	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza	małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała		hiponatremia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu	depresja (i wszystkie agrawacje)	dezorientacja (i wszystkie agrawacje)	omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności / wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w nadbrzuszu			
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 naczyńnioruchowy		zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	podwyższenie temperatury ciała, obrzęki obwodowe		

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie w ciągu 2 minut 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. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągane jest w ciągu 2 tygodni. 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.

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 leczenia 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 z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie 2,5 godziny po podaniu i wynosi około 2-3 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

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

Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość pola pod krzywą (ang. AUC), maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Równoczesne przyjmowanie pokarmu może wpłynąć na opóźnienie działania leku.

Dystrybucja

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

Wydalenie

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. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalania. 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 (zahamowanie wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalane 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 różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

Charakterystyka u pacjentów/szczególne grupy pacjentów

U około 3% populacji europejskiej, określonej jako słabo metabolizująca, nie występuje funkcjonalny enzym CYP2C19. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu było 6 razy większe u osób słabo metabolizujących w porównaniu do osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (intensywnie metabolizujący). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu wzrosły o około 60%. Dane te nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

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

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa) 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.

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

Dzieci

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, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto zaobserwowano u szczurów 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 leczenia dużymi dawkami. W dwuletnich badaniach 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 częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy.

Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W 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 teratogennego produktu.

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

Sodu węglan bezwodny

Mannitol (E421)

Krospowidon

Powidon K90

Wapnia stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Powidon K25

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Glikol propylenowy

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Polisorbat 80

Sodu laurylosiarczan

Trietylu cytrynian

Tusz:

Szelak

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Amonowy wodorotlenek stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE zabezpieczona zakrętką LDPE.

7	tabletek dojelitowych
10	tabletek dojelitowych
14	tabletek dojelitowych
15	tabletek dojelitowych
24	tabletki dojelitowe
28	tabletek dojelitowych
30	tabletek dojelitowych
48	tabletek dojelitowych
49	tabletek dojelitowych
56	tabletek dojelitowych
60	tabletek dojelitowych
84	tabletki dojelitowe
90	tabletek dojelitowych
98	tabletek dojelitowych
98 (2x49)	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych
112	tabletek dojelitowych
168	tabletek dojelitowych

Opakowania szpitalne

50	tabletek dojelitowych
90	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych
140	tabletek dojelitowych
140 (10x14)	tabletek dojelitowych
150 (10x15)	tabletek dojelitowych
700 (5x140)	tabletek dojelitowych

Blistry (Aluminium/Aluminium).

Blistry (Aluminium/Aluminium) z papierowąsłoną (portfelik na blister).

7	tabletek dojelitowych
10	tabletek dojelitowych
14	tabletek dojelitowych
15	tabletek dojelitowych
28	tabletek dojelitowych
30	tabletek dojelitowych
49	tabletek dojelitowych
56	tabletek dojelitowych
60	tabletek dojelitowych
84	tabletki dojelitowe
90	tabletek dojelitowych
98	tabletek dojelitowych
98 (2x49)	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych
112	tabletek dojelitowych
168	tabletek dojelitowych

Opakowania szpitalne

50	tabletek dojelitowych
90	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych
140	tabletek dojelitowych

140 (10x14) tabletek dojelitowych
150 (10x15) tabletek dojelitowych
700 (5x140) tabletek dojelitowych

W Polsce zarejestrowane są opakowania z 14, 28 i 60 tabletkami w blistrach Aluminium/Aluminium;
z 14, 28 tabletkami w blistrach Aluminium/Aluminium w papierowej osłonie oraz z 14, 28 i 100
tabletkami w butelce z HDPE z zakrętką z LDPE.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NYCOMED Pharma Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa
Tel.: +48 22 608 13 00
Faks: +48 22 608 13 03

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6898

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

26.11.1996 r. / 27.12.2001 r. / 12.10.2006 r. /

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2012