

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: każda tabletki dojelitowa zawiera 36 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Jasnobrazowożółta, owalna, obustronnie lekko wypukła tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

- Refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletek dojelitowych nie należy żuć ani kruszyć. Tabletki dojelitowe należy połknąć w całości popijając wodą 1 godzinę przed posiłkiem.

Zalecane dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Refluksowe zapalenie przełyku

1 tabletki dojelitowa produktu leczniczego Nolpaza 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Nolpaza), szczególnie, gdy brak reakcji na inne leczenie. Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku następuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Jeżeli nie jest to wystarczające, wyleczenie następuje zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Dorośli

Eradykacja *H. pylori* w skojarzeniu z dwoma antybiotykami

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy z dodatnim wynikiem testu na obecność *H. pylori*, eradykacja bakterii jest przeprowadzana z zastosowaniem terapii skojarzonej. Należy brać

pod uwagę oficjalne miejscowe wytyczne (np. krajowe zalecenia) dotyczące oporności bakteryjnej oraz doboru 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 produktu leczniczego Nolpaza
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny.
- b) dwa razy na dobę po 1 tabletkę produktu leczniczego Nolpaza
+ 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 produktu leczniczego Nolpaza
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu).

W eradykacji *H. pylori* drugą tabletkę pantoprazolu należy przyjąć 1 godzinę przed wieczornym posiłkiem. W większości przypadków terapia skojarzona powinna być stosowana przez 7 dni, ale czasami jest przedłużana o kolejne 7 dni, co daje całkowity czas trwania leczenia do 14 dni.

W celu upewnienia się, że choroba wrzodowa została wyleczona, zaleca się dalsze leczenie pantoprazolem uwzględniając zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku 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 leczniczego Nolpaza:

Choroba wrzodowa żołądka

1 tabletkę produktu leczniczego Nolpaza na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę) szczególnie, gdy nie było reakcji na inne leczenie. Wyleczenie wrzodów żołądka następuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Jeżeli nie jest to wystarczające, wyleczenie następuje zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Choroba wrzodowa dwunastnicy

1 tabletkę produktu leczniczego Nolpaza na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek na dobę) szczególnie, gdy nie było reakcji na inne leczenie. Wyleczenie wrzodów żołądka następuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni. Jeżeli nie jest to wystarczające, wyleczenie w większości przypadków następuje w ciągu kolejnych 2 tygodni.

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

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, dawka początkowa wynosi 80 mg na dobę (2 tabletki dojelitowe produktu leczniczego Nolpaza 40 mg). Następnie, dawkowanie można zwiększyć lub zmniejszyć w zależności od potrzeby wykorzystując pomiary wydzielania kwasu żołądkowego jako miarodajny wskaźnik. W przypadku dawek większych niż 80 mg na dobę, dawkę taką należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Przejściowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg pantoprazolu jest możliwe, ale nie powinno być stosowane dłużej niż jest to konieczne do uzyskania odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu. Czas trwania leczenia w przypadku zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do objawów klinicznych.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt leczniczy Nolpaza nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat z powodu ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (jedna tabletka 20 mg pantoprazolu). Produktu leczniczego Nolpaza nie należy stosować w terapii skojarzonej w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Nolpaza nie należy stosować w terapii skojarzonej w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole, sorbitol, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny lek stosowany w leczeniu skojarzonym.

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, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania leku. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Terapia skojarzona

W terapii skojarzonej należy brać pod uwagę również informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego jednocześnie stosowanych leków.

W razie wystąpienia niepokojących objawów

W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (np. niezamierzona znaczna utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, krwiste wymioty, niedokrwistość lub smoliste 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.

Jeśli objawy utrzymują się mimo prawidłowego leczenia, należy wykonać dalsze badania.

Jednoczesne podawanie z atazanawirem

Nie zaleca się podawania atazanawiru jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeżeli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się prowadzenie dokładnej kontroli klinicznej (np. wiremii) wraz ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg podawanego ze 100 mg rytanawiru. Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę.

Wpływ na wchłanianie witaminy B12

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi stanami chorobowymi związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu wymagającymi długotrwałego leczenia, pantoprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wytwarzanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12

(cyjanokobalaminy) w następstwie hipo- lub achlorhydrii. Należy to brać pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami organizmu lub czynnikami ryzyka zmniejszenia wchłaniania witaminy B12 w przypadku długotrwałego leczenia lub, gdy wystąpią szczególne objawy kliniczne.

Długotrwałe leczenie

W przypadku długotrwałego leczenia, zwłaszcza, dłuższego niż 1 rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

Bakteryjne zakażenia żołądkowo-jelitowe

Pantoprazol, podobnie jak wszystkie inhibitory pompy protonowej (PPIs), może zmniejszać liczbę bakterii żołądkowych normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie produktem leczniczym Nolpaza może prowadzić do niewielkiego wzrostu ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych, takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Sorbitol

Produkt leczniczy Nolpaza zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych leków

Ze względu na silne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku pantoprazol może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność jest zależna od pH soku żołądkowego, np. niektórych azolowych środków przeciwgrzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i innych leków, np. erlotynibu.

Leki stosowane w zakażeniach wirusem HIV (atazanawir)

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej oraz atazanawiru i innych leków stosowanych w zakażeniach wirusem HIV, których wchłanianie zależy od pH, może powodować znaczne zmniejszenie biodostępności leków stosowanych w zakażeniach wirusem HIV i może mieć wpływ na ich skuteczność. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej i atazanawiru (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetyki nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem a warfaryną lub fenprokumonom. Jednakże po wprowadzeniu leku na rynek w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości INR (Międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumon lub warfaryna) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego i (lub) INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Inne badania interakcji

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem układu izoenzymów cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przy udziale CYP2C19; do innych przemian metabolicznych należy utlenianie z udziałem CYP3A4.

W badaniach interakcji pantoprazolu z innymi lekami, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazano klinicznie istotnych interakcji.

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

Nie stwierdzono interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

W badaniach interakcji podawano pantoprazol jednocześnie z antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksyacylina). Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Laktacja

Badania na zwierzętach wykazały, że pantoprazol przenika do mleka. Stwierdzono również przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego decyzję dotyczącą kontynuowania lub przerwania karmienia piersią czy też kontynuowania lub przerwania leczenia pantoprazolem należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia pantoprazolem dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których one wystąpią, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi jest biegunka i ból głowy, występujące u około 1% pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania pantoprazolu, pogrupowane według częstości ich występowania:

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

Nie można określić częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, dlatego wymienione są one jako „częstość nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu zgłaszane w czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość; Leukopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs		

		anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydów, cholesterolu); Zmiana masy ciała		Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu	Depresja (i jej zaostrzenia)	Dezorientacja (i jej zaostrzenia)	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów wrażliwych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy; Zawroty głowy			
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia/ niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka; Nudności/ wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w jamie brzusznej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (amino-transferaz, γ -GT)	Zwiększone stężenie bilirubiny		Uszkodzenie hepatocytów; Żółtaczka; Niewydolność hepatocytów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka/ wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		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	Podwyższona temperatura ciała; Obrzęk obwodowy		

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u człowieka.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami pantoprazol trudno poddaje się dializie.

W razie przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające, brak szczególnych zaleceń dotyczących leczenia.

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 swoiste blokowanie pompy protonowej komórek okładzinowych.

W kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej, gdzie hamuje enzym H^+ , K^+ -ATPazę, tj. ostatni etap produkcji kwasu solnego w żołądku. Hamowanie to jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu. U większości pacjentów, ustąpienie objawów następuje w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem zmniejsza kwaśność soku żołądkowego i tym samym zwiększa ilość gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie w stosunku do poziomu receptora komórki, substancja ta może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Działanie jest takie samo niezależnie czy produkt jest podawany doustnie czy też 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 pojedynczych przypadkach. W wyniku tego w rzadkich przypadkach podczas długotrwałego leczenia obserwowano małe do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. ECL) w żołądku (podobnie jak w rozroście gruczolakowatym). 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.

Zgodnie z badaniami na zwierzętach w razie długotrwałego leczenia pantoprazolem, dłuższego niż rok, nie można całkowicie wykluczyć wpływu leku na parametry określające czynność gruczołu tarczowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pantoprazol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w surowicy występuje nawet po pojedynczej dawce doustnej, 40 mg. Średnio, maksymalne stężenie w surowicy wynosi 2–3 $\mu\text{g/ml}$ po około 2,5 godziny po podaniu, zaś wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym. Farmakokinetyka nie różni się po podaniu pojedynczej lub wielokrotnej dawki. W zakresie dawek od 10 mg do 80 mg, kinetyka osoczowa pantoprazolu jest liniowa zarówno po podaniu doustnym, jak

i dożylnym. Okazało się, że biodostępność bezwzględna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na AUC, maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może jedynie wpłynąć na opóźnienie wchłaniania leku.

Dystrybucja

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

Eliminacja

Pantoprazol jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie. Główną drogą metaboliczną jest demetylacja przez CYP2C19, po której następuje sprzężanie z siarczanem; do innych dróg metabolicznych należy utlenianie z udziałem CYP3A4. Klirens wynosi około 0,1/h/kg, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 godzinę. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie eliminacji. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania w fazie 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 sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) jest nieznacznie dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Charakterystyka u pacjentów/szczególne grupy pacjentów

U około 3% populacji europejskiej występuje brak aktywności enzymu CYP2C19; są to osoby słabo metabolizujące. W przypadku tych pacjentów metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) było około 6 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z funkcjonującym enzymem CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie stężenie w surowicy zwiększało się o około 60%. Te dane nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedynie niewielka ilość pantoprazolu jest usuwana za pomocą dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2 do 3 godzin), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Chociaż dla pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B zgodnie z *Child*) okresy półtrwania wydłużają się od 7 do 9 h, zaś wartości AUC wzrastały 5-7 krotnie, to maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko o czynnik 1,5 w porównaniu ze zdrowymi osobnikami.

Niewielkie zwiększenie AUC i C_{max} u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie istotne.

Dzieci

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku 5 do 16 lat wartość AUC i C_{max} odpowiadały danym uzyskanym u osób dorosłych.

Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg pantoprazolu dzieciom w wieku 2 do 16 lat nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy klirensem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC i objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz genotoksyczności nie wskazują na istotne ryzyko dla ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy, występujących u szczurów podczas podawania pantoprazolu. W dwuletnich badaniach na gryzoniach zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

U szczurów, którym podawano najwyższą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg), zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki terapeutyczne u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniach reprodukcji na zwierzętach obserwowano objawy lekkiej fetotoksyczności u samic, którym podawano dawkę powyżej 5 mg/kg. Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego leku.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku przez łożysko 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
Krospowidon (typ B)
Sodu węglan bezwodny
Sorbitol (E 420)
Wapnia stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Powidon (K 25)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Glikol propylenowy
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Sodu laurylosiarczan
Polisorbat 80
Makrogol 6000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Pojemnik HDPE: 3 miesiące po pierwszym otwarciu pojemnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blistery: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik: Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium), w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 lub 140 tabletek dojelitowych.

Pojemniki z HDPE z środkiem pochłaniającym wilgoć (dwutlenek krzemu) w zakrętce z polipropylenu z zabezpieczeniem umożliwiającym sprawdzenie czy opakowanie było naruszone przed sprzedażą.

Opakowania: 100 lub 250 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 14135

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

03.10.2007 r./ 14.02.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.07.2011