

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anesteloc 40 mg, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: lecytyna sojowa w ilości 0,352 mikrogramów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa.

Jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki pokryta lśniąca, przezroczystą otoczką.

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

Dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Refluksowe zapalenie przełyku

1 tabletki produktu Anesteloc 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Anesteloc 40 mg 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 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 tabletkę Anesteloc 40 mg
 + dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny
 + dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny
- b) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Anesteloc 40 mg
 + dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)
 + dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny
- c) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Anesteloc 40 mg
 + 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 Anesteloc 40 mg 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 Anesteloc 40 mg w monoterapii:

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletkę Anesteloc 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Anesteloc 40 mg 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 Anesteloc 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Anesteloc 40 mg 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 Zollinger-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

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

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (1 tabletka 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Produktu Anesteloc 40 mg 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 Anesteloc 40 mg w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Produktu Anesteloc 40 mg nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak jest danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania Anesteloc 40 mg w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole, lecytynę sojową 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, 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.

Nowotwór żołądka

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 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 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.

Złamanie kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań 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.

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 Anesteloc 40 mg może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanego przez bakterie, takie jak *Salmonella*, *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez okres co najmniej trzech miesięcy, a w większości przypadków przez okres jednego roku, rzadko stwierdzono występowanie ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować objawy ciężkiej hipomagnezemii, takie jak: zmęczenie, tężyca, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, których początek występowania może być niezauważony i zostać przeoczony. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). Stan większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) poprawił się po suplementacji magnezu i przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których planowane jest leczenie długoterminowe lub u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną lub produktami leczniczymi mogącymi powodować hipomagnezemię (np. lekami moczopędnymi), personel medyczny powinien rozważyć zbadanie stężenia magnezu w organizmie przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej i wykonywanie takich badań regularnie w okresie leczenia.

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 rozplywną 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 przerywania stosowania produktu Anesteloc 40 mg. 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 Anesteloc 40 mg 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.

Anesteloc 40 zawiera lecytynę sojową

Produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową. Nie stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję (patrz punkt 4.3).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 istotnie zależy od pH w żołądku, np. niektóre azole przeciwgrzybiczne, takie jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i inne leki takie jak erlotynib.

Leki stosowane w terapii HIV (atazanawir)

Równoczesne podawanie inhibitorów proteazy wirusa HIV, takich jak atazanawir, 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 inhibitorami proteazy wirusa HIV nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jeśli podawanie inhibitorów proteazy wirusa HIV z inhibitorem pompy protonowej ocenia się jako konieczne, zaleca się uważną kliniczną kontrolę (np. miano wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

Przeciwwązkrzepowe 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 przeciwwązkrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego / INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Metotreksat

Równoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu (np. 300 mg) z inhibitorami pompy protonowej prowadziło u niektórych pacjentów do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego też w przypadku 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 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 etynyloestradiol nie wykazały klinicznie istotnych interakcji. Jednakże nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi substancjami metabolizowanymi przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

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 lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

Przeprowadzono również badania interakcji, w 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.

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. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Anesteloc 40 mg nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet. Dlatego też, decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub

kontynuować/przerwać stosowanie produktu Anesteloc 40 mg należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Anesteloc 40 mg.

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

Pantoprazol 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 urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

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

W poniższej tabeli objawy 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

Częstość występowania	Często	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			hiperlipidemie i zwiększone		hiponatremia, hipomagnezemia,

i odżywiania			stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol); zmiany masy ciała		(patrz punkt 4.4) hipokalcemia ⁽¹⁾ , hipokaliemia ⁽¹⁾
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		parestezje
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia / niewyraźne 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 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, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna /wyprysk / wykwyty skórne, świąd	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy		zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella (TEN), rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4), wysypka 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					cewkowo-

i dróg moczowych					śródmiażdżowe zapalenie nerek (ang. <i>tubulointerstitial nephropathy</i> , 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 hipomagnezмии (patrz punkt 4.4)

⁽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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania pantoprazolu u ludzi.

Dawki do 240 mg podane 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 wydzielania kwasu solnego 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 H_2 , 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.

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 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 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.

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 z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 40 mg. Maksymalne stężenia w surowicy krwi występuje przeciętnie po 2,5 godziny po podaniu i wynosi około 2 - 3 $\mu\text{g/ml}$. 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.

Metabolizm

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

Eliminacja

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 wydalone przede wszystkim przez nerki (w 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenie maksymalne (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, 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 neuroendokrynnych. Ponadto zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedłożądku. 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 badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, 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 upływie 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 mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

Badania nie wykazały wpływu pantoprazolu na osłabienie płodności ani działania teratogenne 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:

Mannitol

Krospowidon

Hydroksypropyloceluloza

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry AMB jasnożółty 80W220017:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żółcień chinolinowa, lak aluminiowy (E104)

Lecytyna sojowa

Guma ksantanowa

Otoczka dojelitowa:

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

Polisorbat 80
Glicerolu monostearynian
Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC//Aluminium zawierające 14, 28 lub 56 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

12430

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.09.2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.09.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO