

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GASTROSTAD, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 45,1 mg pantoprazolu sodowego półtorawodnego, co odpowiada 40 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 76,85 mg maltitolu, 0,690 mg lecytyny (uzyskanej z oleju sojowego) i 3,68 mg sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Żółte, owalne tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Eradykacja *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z dwoma antybiotykami i zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem wywołanym przez *H. pylori*.
- Choroba wrzodowa dwunastnicy.
- Choroba wrzodowa żołądka.
- Umiarkowana i ciężka postać refluksowego zapalenia przełyku.
- Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń związanych z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się następujące dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:

Refluksowe zapalenie przełyku:

W refluksowym zapaleniu przełyku stosuje się 1 tabletkę dojelitową na dobę produktu GASTROSTAD. W indywidualnych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów nie reagujących na inne leczenie, dawkę można 2-krotnie zwiększyć (tj. do 2 tabletek dojelitowych produktu GASTROSTAD). Okres leczenia refluksowego zapalenia przełyku trwa zazwyczaj 4 tygodnie. Jeśli to nie wystarczy, wyleczenie zazwyczaj zostaje osiągnięte w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Dorośli

Eradykacja *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z dwoma antybiotykami:

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy z jednocześnie występującym zakażeniem *H. pylori* należy zastosować leczenie skojarzone w eradykacji *H. pylori*.

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) 1 tabletkę dojelitową produktu GASTROSTAD dwa razy na dobę
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
+ 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę.
- b) 1 tabletkę dojelitową produktu GASTROSTAD dwa razy na dobę
+ 400-500 mg metronidazolu dwa razy na dobę (lub 500 mg tynidazolu)
+ 250 mg-500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę.
- c) 1 tabletkę dojelitową produktu GASTROSTAD dwa razy na dobę
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę
+ 400-500 mg metronidazolu dwa razy na dobę (lub 500 mg tynidazolu).

W terapii skojarzonej w celu eradykacji zakażeń *H. pylori*, drugą tabletkę pantoprazolu należy przyjąć 1 godzinę przed wieczornym posiłkiem. Terapia skojarzona trwa zwykle 7 dni, może jednak zostać wydłużona o następne 7 dni do całkowitego czasu leczenia do dwóch tygodni. Jeżeli w celu zapewnienia całkowitego wyleczenia owrzodzeń wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, należy rozważyć zastosowanie dawkowania zalecanego w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Jeśli leczenie skojarzone nie jest konieczne, np. jeśli pacjent ma negatywny wynik testu na *H. pylori*, należy zastosować następujące wytyczne dotyczące dawkowania w monoterapii pantoprazolem:

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletkę GASTROSTAD 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek GASTROSTAD 40 mg na dobę) szczególnie jeśli brak jest odpowiedzi na inne leczenie. Okres leczenia choroby wrzodowej żołądka trwa zazwyczaj 4 tygodnie. Jeśli to nie wystarczy, wyleczenie zazwyczaj zostaje osiągnięte w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletkę GASTROSTAD 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek GASTROSTAD 40 mg na dobę) szczególnie jeśli brak jest odpowiedzi na inne leczenie. Okres leczenia choroby wrzodowej dwunastnicy trwa zazwyczaj 2 tygodnie. Jeśli okres 2 tygodni nie wystarczy, wyleczenie zostaje osiągnięte w ciągu kolejnych 2 tygodni praktycznie we wszystkich przypadkach.

Zespół Zollingera-Ellisona:

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń związanych z patologicznym wydzielaniem kwasu solnego zalecana dawka początkowa to 80 mg (2 tabletki dojelitowe produktu GASTROSTAD) na dobę. Dawkę można indywidualnie dostosować w zależności od wyników badania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podzielić i podawać w 2 dawkach na dobę. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg na dobę, ale nie należy jej stosować dłużej niż to jest konieczne do uzyskania odpowiedniego zahamowania wydzielania kwasu. Brak jest ograniczeń dotyczących czasu leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń związanych z patologicznym wydzielaniem kwasu solnego. Leczenie należy prowadzić tak długo, jak to jest konieczne z klinicznego punktu widzenia.

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (1 tabletka 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Pantoprazol nie może być stosowany w leczeniu skojarzonym u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby w eradykacji *H. pylori* ponieważ obecnie brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pantoprazolu w teapii skojarzonej u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pantoprazol nie może być stosowany w leczeniu skojarzonym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w eradykacji *H. pylori* ponieważ obecnie brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pantoprazolu w teapii skojarzonej u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku pantoprazolu u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletek nie można rozgryzać ani kruszyć i należy je połykać w całości 1 godzinę przed posiłkiem, popijając niewielką ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

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

Gastrostad 40 mg zawiera lecytynę sojową i nie należy go stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w trakcie leczenia pantoprazolem, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania produktu, 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 produktów leczniczych.

Choroba nowotworowa żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może zamaskować objawy choroby nowotworowej żołądka i może opóźnić rozpoznanie. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek alarmujących objawów (np.

znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, wymioty krwawe, niedokrwistość lub stolce smoliste) oraz w przypadku podejrzenia lub wystąpienia wrzodu żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową.

Jeśli objawy będą się utrzymywały pomimo odpowiedniego leczenia, należy rozważyć dalsze badania.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, których wchłanianie uzależnione jest od kwaśnego pH żołądka, jak np. atazanawir, ze względu na znaczne zmniejszenie biodostępności (patrz punkt 4.5).

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

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

Leczenie długotrwałe

Przy długotrwałej terapii, szczególnie, gdy leczenie trwa ponad rok, pacjenci powinni być poddawani regularnej kontroli lekarskiej.

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

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

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 hipomagnezemia. Objawy ciężkiej hipomagnezemia, 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 hipomagnezemia 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 hipomagnezemia należy rozważyć zbadanie 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 podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, 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 w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

Podostra postać toczenia rumieniowatego skórno (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Gastrostad. 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 neuroendokrynych. 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.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera maltitol. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 tabletkę dojelitowej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze z farmakokinetyką wchłaniania zależną od pH

Z powodu silnej i długotrwałej inhibicji wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zakłócać wchłanianie innych produktów leczniczych których dostępność po podaniu doustnym w istotny sposób zależy od pH w żołądku, np. niektóre leki przeciwgrzybicze z grupy azoli takie jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol oraz inne leki takie jak erlotynib.

Inhibitory proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, których wchłanianie uzależnione jest od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak np. atazanawir, ze względu na znaczne zmniejszenie biodostępności (patrz punkt 4.4).

Jeśli skojarzenie inhibitorów proteazy HIV z inhibitorami pompy protonowej zostanie uznane za konieczne, zaleca się dokładną obserwację kliniczną (np. miana wirusa). Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu. Może zająć konieczność dostosowania dawki inhibitora proteazy HIV.

Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Jednoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonom nie wpłynęło na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu ani na współczynnik INR. Niemniej jednak zgłaszano wzrost INR i wydłużenie czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących PPI jednocześnie z warfaryną lub fenprokumonom. Wzrost INR i wydłużenie czasu protrombinowego może doprowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. Pacjenci leczeni pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonom mogą wymagać kontrolowania wzrostu wskaźnika INR i wydłużenia czasu protrombinowego.

Metotreksat

U niektórych pacjentów zaobserwowano, że równoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu (np. 300 mg) z inhibitorami pompy protonowej prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego też u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu, np. w chorobie nowotworowej lub łuszczycy należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania inhibitorów pompy protonowej.

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.

Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub związkami chemicznymi, których metabolizm zachodzi z wykorzystaniem tego samego układu enzymów.

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.

Produkty lecznicze hamujące lub indukujące CYP2C19:

Inhibitory CYP2C19, takie jak fluwoksamina mogą zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na pantoprazol. Zmniejszenie dawki można rozważyć w przypadku pacjentów leczonych długotrwale z zastosowaniem dużych dawek pantoprazolu lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Leki indukujące izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać stężenie w osoczu inhibitorów pompy protonowej metabolizowanych z użyciem tych samych układów enzymów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że pantoprazol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód lub noworodka.

Badania na zwierzętach wykazują szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa wskazane jest unikanie stosowania pantoprazolu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających informacji na temat przenikania pantoprazolu do mleka matki, jednak wykazano przenikanie leku do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Podejmując decyzję o przerwaniu karmienia piersią bądź przerwaniu/powstrzymaniu się od leczenia pantoprazolem, należy rozważyć korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania pantoprazolu dla matki.

Plodność

W badaniach u zwierząt nie stwierdzono zaburzeń 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 i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane leku, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W razie ich wystąpienia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. 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 produktu do obrotu

Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>					
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			Agranulocytoza	Leukopenia, Trombocytopenia, Pancytopenia	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		

Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemia i wzrost stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol), Zmiany masy ciała		Hiponatremia, Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), Hipokalcemia ⁽¹⁾ , Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i każde nasilenie objawów)	Dezorientacja (i każde nasilenie objawów)	Omamy, Splątanie (szczególnie u pacjentów z czynnikiem predysponującym oraz nasilenie objawów, w przypadku wcześniejszego wystąpienia zaburzenia)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezja
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia / nieostre widzenie		

Częstość <i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka, Nudności / wymioty, Uczucie pełności i wzdęcia, Zaparcia, Suchość w jamie ustnej, Ból i dyskomfort brzucha			Mikroskopowe zapalenie jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby, Żółtaczką, Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka / wykwity / wypryski Świąd	Pokrzywka, Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona, Zespół Lyella, Rumień wielopostaciowy, Wrażliwość na światło, Podostra postać tocznia rumieniowatego skórniego (patrz punkt 4.4)

Częstość	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>					
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Ból stawów, Ból mięśni		Skurcze mięśni ⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwą progresją do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, zmęczenie i ogólne złe samopoczucie	Wzrost temperatury ciała, Obrzęk obwodowy		

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania pantoprazolu u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty 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: A02B C02.

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku specyficznego działania na komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Pantoprazol jest przekształcany do czynnej postaci w kwaśnym pH kanalików komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność H^+/K^+ - ATP-azy, enzymu biorącego udział w końcowym etapie syntezy kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego zależy od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego.

U większości pacjentów objawy choroby ustępują po 2 tygodniach leczenia. Podobnie, jak w przypadku innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H_2 , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, a tym samym wtórne zwiększenie wydzielania gastryny, proporcjonalne do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem na poziomie receptora komórkowego, może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od czynnika pobudzającego wydzielanie (np. acetylocholino, histaminy, gastryny). Działanie leku jest takie samo niezależnie od tego, czy jest podany doustnie czy dożylnie.

Pod wpływem pantoprazolu dochodzi do zwiększenia wydzielania gastryny na czczo. Podczas krótkotrwałego stosowania pantoprazolu stężenia gastryny w większości przypadków nie przekraczają górnej granicy normy. Długotrwałe stosowanie pantoprazolu powoduje 2-krotne zwiększenie stężenia gastryny u większości pacjentów. Jedynie w pojedynczych przypadkach odnotowano nadmierne zwiększenie stężenia gastryny. W następstwie u niektórych pacjentów stosujących lek długotrwałe stwierdzono nieznaczne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Wyniki dotychczasowych badań (patrz punkt 5.3) wykluczają powstawanie u ludzi postaci przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka.

W przypadku długotrwałego stosowania pantoprazolu, trwającego dłużej niż rok, nie można całkowicie wykluczyć działania leku na parametry czynności gruczołu tarczowego i na aktywność enzymów wątrobowych, który odnotowano w badaniach na zwierzętach.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ogólna

Pantoprazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne występuje już po podaniu 20 mg w dawce pojedynczej. Maksymalne stężenie w surowicy krwi, wynoszące około

1-1,5 µg/ml, występuje po około 2 godzinach od podania leku. Wartość nie zmienia się po wielokrotnym podaniu pantoprazolu.

Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg, a klirens - około 0,1 l/h/kg. Okres półtrwania pantoprazolu w końcowej fazie eliminacji wynosi około 1 godziny. Odnotowano, że u kilku pacjentów eliminacja była opóźniona. Ze względu na specyficzne działanie pantoprazolu w komórkach okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania leku (zahamowanie wydzielania kwasu).

Parametry farmakokinetyczne pantoprazolu nie różnią się po jego podaniu w dawce pojedynczej i wielokrotnej. Pantoprazol w zakresie dawek od 10 mg do 80 mg wykazuje kinetykę liniową zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Wiązanie pantoprazolu z białkami surowicy wynosi około 98%. Pantoprazol jest niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie. Większość metabolitów jest wydalana z moczem (około 80%), pozostałe są wydalane z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z kwasem siarkowym. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) jest nie znacznie dłuższy od okresu półtrwania pantoprazolu.

Biodostępność

Pantoprazol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność pantoprazolu podanego w tabletkach wynosi około 77%. Jednoczesne spożywanie pokarmu lub stosowanie leków zobojętniających kwas solny nie wpływa na powierzchnię pola pod krzywą stężenia leku w zależności od czasu (AUC) lub na wielkość maksymalnego stężenia w surowicy, a w następstwie na biodostępność pantoprazolu. Jednoczesne spożycie pokarmu może opóźnić wchłanianie pantoprazolu do 2 godzin lub dłużej.

Specjalne grupy pacjentów

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). Podobnie, jak u zdrowych ochotników, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedynie bardzo niewielka ilość pantoprazolu jest usuwana za pomocą dializy. Okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie dłuższy (od 2 do 3 h), pomimo to wydalana się szybko i nie kumuluje się w organizmie.

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B w klasyfikacji Child-Pugh) okres półtrwania pantoprazolu wydłuża się do 7 - 9 godzin, a wartości AUC zwiększają się 5 - 7-krotnie. Maksymalne stężenie pantoprazolu w surowicy zwiększa się nieznacznie (1,5-krotnie) w porównaniu ze stężeniem u zdrowych ochotników.

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC i C_{max} u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami nie ma znaczenia klinicznego.

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku 5-16 lat wartości AUC i C_{max} odpowiadały zakresowi wartości dla dorosłych.

Po podaniu pojedynczej dożylnej dawki pantoprazolu 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała dzieciom w wieku 2-16 lat, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnim badaniu rakotwórczego działania pantoprazolu stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych u szczurów. Ponadto, w jednym badaniu, w przedżołądku szczurów stwierdzono występowanie brodawczaków płaskonabłonkowych. Mechanizm powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione pochodne benzoimidazolu został dokładnie poznany i jest reakcją wtórną na znaczne zwiększenie stężenia gastryny w surowicy, które stwierdzono u szczurów podczas długotrwałego stosowania leku.

W dwuletnich badaniach nad gryzoniami odnotowano występowanie zwiększonej ilości guzów wątroby u szczurów (tylko w jednym badaniu u szczurów) i samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W jednym, dwuletnim badaniu u szczurów otrzymujących największe dawki leku (200 mg/kg mc.) odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych gruczołu tarczowego. Ma to związek z zaburzeniami rozpadu tyroksyny w wątrobie szczura, spowodowanymi działaniem pantoprazolu. Ponieważ dawki terapeutyczne pantoprazolu stosowane u ludzi są małe, nie należy spodziewać się działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniach nie wykazano wpływu na płodność lub działania teratogennego pantoprazolu. Pantoprazol w dawkach większych niż 5 mg/kg mc. na dobę opóźniał proces kostnienia u szczurów.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku do krążenia płodowego w zaawansowanej ciąży. Nastęstwem tego było zwiększenie stężenia pantoprazolu u płodu na krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Maltitol
Krospowidon typ B
Karmeloza sodowa
Sodu węglan bezwodny
Wapnia stearynian.

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Sodu węglan bezwodny
Kopolimer (1:1) kwasu metakrylowego i akrylanu etylu
Trietylu cytrynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii Al/Al: 5 lat.
Butelki HDPE: 5 lat.

Produkt leczniczy należy zużyć w okresie 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/Al zawierające po 2 (zestaw startowy), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x 1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10 x 14) (5 x 28), 154, 196, 280 (20 x 14) (10 x 28), 500, 700 (5 x 140) tabletek dojelitowych.

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu i substancją pochłaniającą wilgoć, zawierające po 2 (zestaw startowy), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x 1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10 x 14) (5 x 28), 154, 196, 280 (20 x 14) (10 x 28), 500, 700 (5 x 140) tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG; Stadastrasse 2-18; 61118 Bad Vilbel, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14739

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.12.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.10.2019