

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranloc Med, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 20 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Białawe tabletki z warstwą zabezpieczającą przed działaniem kwasu solnego o owalnym kształcie, obustronnie wypukłe, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawów choroby refluksowej przełyku (takich jak np. zgaga, kwaśne odbijanie) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka, to 20 mg pantoprazolu (jedna tabletki) na dobę.

W celu uzyskania złagodzenia objawów, konieczne może okazać się przyjmowanie tabletek przez kolejne 2 do 3 dni. Po całkowitym ustąpieniu objawów leczenie należy przerwać.

Bez konsultacji z lekarzem leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie.

Pacjenta należy pouczyć o konieczności konsultacji z lekarzem, jeśli objawy nie ustąpią w ciągu 2 tygodni nieprzerwanego leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Pantoprazol w dawce 20 mg nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Tabletek dojelitowych zawierających pantoprazol w dawce 20 mg nie należy żuć ani rozgryzać, należy je przyjmować przed posiłkiem, połykając w całości i popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Stosowanie inhibitorów proteazy HIV, których wchłanianie zależy od pH kwasu solnego w żołądku, takich jak atazanawir czy nelfinawir jednocześnie z pantoprazolem jest przeciwwskazane z powodu znacznego ograniczenia ich biodostępności przez pantoprazol (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem w razie:

- niezamierzonej utraty masy ciała, niedokrwistości, krwawienia z przewodu pokarmowego, dysfagii, uporczywych lub krwawych wymiotów, ponieważ leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy ciężkiej choroby i opóźnić jej rozpoznanie. W tych przypadkach trzeba wykluczyć podłoże nowotworowe choroby;
- przebytej choroby wrzodowej żołądka lub operacji w obrębie przewodu pokarmowego;
- leczenia objawów niestrawności lub zgagi trwającego nieprzerwanie 4 tygodnie lub dłużej;
- żółtaczki, zaburzenia czynności lub chorób wątroby;
- innych ciężkich chorób wpływających na ogólne samopoczucie;
- gdy pacjent jest w wieku powyżej 55 lat i wystąpiły u niego nowe objawy lub zmienił się charakter dotychczas obserwowanych objawów.

Pacjenci z długotrwałymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi, powinni podlegać regularnej kontroli lekarskiej. W szczególności pacjenci powyżej 55 lat, stosujący codziennie leki na niestrawność lub zgagę wydawane bez recepty, powinni o tym poinformować farmaceutę lub lekarza.

Pacjenci nie powinni stosować równocześnie innych inhibitorów pompy protonowej ani antagonistów receptorów histaminowych H₂.

Pacjenci, u których ma zostać wykonana endoscopia lub ureazowy test oddechowy, powinni skonsultować się z lekarzem zanim zastosują ten produkt leczniczy.

Pacjentów należy poinformować, że tabletki nie są przeznaczone do natychmiastowego usuwania objawów. Ustępowanie objawów może być odczuwalne po około dobie stosowania pantoprazolu, jednak w celu uzyskania całkowitego ustąpienia zgagi może być konieczne stosowanie go przez 7 dni.

Pacjenci nie powinni stosować pantoprazolu zapobiegawczo.

Bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego

Zmniejszenie kwasności soku żołądkowego, z jakiegokolwiek powodu – także w wyniku zastosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość bakterii normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Stosowanie produktów leczniczych zmniejszających wydzielanie kwasu, prowadzi do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, takich jak zakażenie *Salmonella*, *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

W związku z zastosowaniem pantoprazolu zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane z częstotnością występowania „nieznana”, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną martwicę rozplywną 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).

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować ich pod kątem reakcji skórnych.

W przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących te reakcje należy natychmiast odstawić pantoprazol i rozważyć alternatywne leczenie.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowego (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 Ranloc Med. 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 produktem Ranloc Med 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.

Za istotne w przypadku leczenia długoterminowego uznaje się następujące zagrożenia dodatkowe:

Produkt leczniczy Ranloc Med jest przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania (do 4 tygodni) (patrz punkt 4.2). Należy ostrzec pacjentów przed dodatkowymi zagrożeniami wynikającymi z długotrwałego stosowania produktów leczniczych. Należy podkreślać konieczność posiadania recepty i systematycznego nadzoru.

Wpływ na wchłanianie witaminy B12:

Pantoprazol, jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może ograniczać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalamina) wskutek zmniejszenia stężenia lub całkowitego braku kwasu solnego w soku żołądkowym. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z małym stężeniem witaminy B12 w organizmie lub czynnikami ryzyka dotyczącymi ograniczonego wchłaniania witaminy B12, leczonych długotrwale, lub w przypadku zaobserwowania odpowiednich objawów klinicznych.

Złamania 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 klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

Hipomagnezemia:

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez okres co najmniej trzech miesięcy, a w większości przypadków przez okres jednego roku, stwierdzono występowanie ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, 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 (oraz 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze o farmakokinetyce wchłaniania zależnej od pH

Pantoprazol może zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których biodostępność zależy od pH w żołądku (np. ketokonazolu).

Inhibitory proteazy wirusa HIV:

Przeciwwskazane jest stosowanie inhibitorów proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takich jak atazanawir czy nelfinawir jednocześnie z pantoprazolem, który powoduje znaczne ograniczenie ich biodostępności (patrz punkt 4.3).

Antykoagulanty kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych farmakokinetycznych badań klinicznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem i fenprokumonem lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu produktu na rynek w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego – INR. Dlatego też u pacjentów leczonych przeciwwrzepowo pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

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 pantoprazolu.

Inne interakcje

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale enzymatycznego układu cytochromu P-450. Badania interakcji z karbamazepiną, kofeiną, diazepamem, diklofenakiem, digoksyną, etanolem, glibenklamidem, metoprololem, naproksenem, nifedypiną, fenytoiną, piroksykiem, teofiliną i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol nie wykazały klinicznie istotnych interakcji. Jednakże, nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zubożniającymi.

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

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W badaniach przedklinicznych nie wykazano żadnych dowodów na zaburzenia płodności bądź działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność pantoprazolu lub jego metabolitów w mleku kobiet karmiących piersią. Wpływ pantoprazolu na noworodki i niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności występujących po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ranloc Med nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednakże wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (ang. ADRs).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane przy stosowaniu pantoprazolu.

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 ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

Częstość Klasyfika- cja układów i narządów					
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Trombocytopenia; Leukopenia;	

				Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemia i zwiększone stężenie lipidów (trójglicerydy, cholesterol); zmiana masy ciała		Hiponatremia, Hipokalcemia ¹ Hipokaliemia ¹
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i jej nasilenie)	Dezorientacja (i jej nasilenie)	Omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy; zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; nudności i wymioty; uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; zaparcia; suchość błon śluzowych jamy ustnej; ból i dyskomfort w obrębie brzucha			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna; rumień; wykwity skórne; świąd	Pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella (TEN); reakcja polekowa z eozynofilią i objawami

					ogólnoustrojowym i (DRESS), rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło; podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie, kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa	Bóle stawów; bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwą progresją do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie i ogólne złe samopoczucie	Podwyższona temperatura ciała; obrzęki obwodowe		

¹Hipokalcemia i/lub hipokaliemia może być związana z wystąpieniem hipomagnezarii (patrz punkt 4.4).

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

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: Leki stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwasnością soku żołądkowego. Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: AO2BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

Pantoprazol przekształcany jest do postaci czynnej – cyklicznego sulfenamidu – w kwaśnym środowisku w świetle kanalików komórek okładzinowych, gdzie 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 zgagi i refluksu osiągnięte jest w ciągu 1 tygodnia. Leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwasności treści żołądkowej zwiększając tym samym wydzielanie gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwasności. Wydzielanie gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie do poziomu receptora, może on hamować wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy substancja aktywna jest podawana 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 pojedynczych przypadkach. W wyniku tego, w rzadko występujących przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego ECL (ang. enterochromaffin-like) 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 kwasności wewnątrzżołądkowej. 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.

Skuteczność kliniczna

W retrospektywnej analizie 17 badań z udziałem 5960 pacjentów z chorobą refluksową przełyku (ang. GORD), u których stosowano 20 mg pantoprazolu w monoterapii, objawy związane z refluksem, np. zgaga i kwaśne odbijanie, oceniano według standardowej metodologii. Wybrane badania musiały charakteryzować się przynajmniej jednym punktem oceny zarzucania kwasu po dwóch tygodniach. Rozpoznanie GERD w tych badaniach oparte było na ocenie endoskopowej, z wyjątkiem jednego badania, w którym włączanie pacjentów opierało się wyłącznie na symptomatologii.

W tych badaniach odsetek pacjentów, u których wystąpiło pełne ustąpienie zgagi po 7 dniach, wynosił pomiędzy 54,0% a 80,6%, w grupie stosujących pantoprazol. Po 14 i 28 dniach całkowite ustąpienie zgagi wystąpiło u odpowiednio 62,9% do 88,6% oraz 68,1% do 92,3% pacjentów.

Podobne wyniki, jak w przypadku zgagi, osiągnięto w przypadku całkowitego ustąpienia kwaśnego odbijania. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie objawów zarzucania treści żołądkowej wynosił odpowiednio: po 7 dniach pomiędzy 61,5% a 84,4%, po 14 dniach pomiędzy 67,7% a 90,4%, a po 28 dniach pomiędzy 75,2% a 94,5%.

Pantoprazol w każdym wypadku okazał się być skuteczniejszy od placebo i H2RA oraz nie gorszy w stosunku do innych inhibitorów pompy protonowej (ang. PPIs). Odsetek chorych ze złagodzeniem objawów choroby refluksowej był w znacznym stopniu niezależny od początkowego stopnia zaawansowania GORD.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Pantoprazol po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie. Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Maksymalne stężenie w surowicy krwi (C_{max}) występuje przeciętnie 2,0-2,5 godziny (t_{max}) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg i wynosi około 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$, przy czym wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność (AUC lub C_{max}), ale wzrasta zmienność opóźnienia czasowego (t_{lag}).

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Pantoprazol jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie.

Eliminacja

Klirens wynosi około 0,1 l/h/kg, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 1 godziny. 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 (zahamowaniem wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalone przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest o wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u chorych poddawanych dializie, która usuwa tylko niewielkie ilości pantoprazolu). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pantoprazolu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B i C według Child-Pugh), okres półtrwania wydłuża się od 3 do 7 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-6-krotnie, podczas gdy C_{max} zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

W jednym trwającym 2 lata badaniu, w grupie 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, mniejsza średnia masa ciała, mniejszy 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 małej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogenne.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyska wykazały zwiększone przenikanie produktu leczniczego 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 tabletki:

Sodu węglan bezwodny

Mannitol (E 421)

Krospowidon typu A

Hydroksypropyloceluloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Glikol propylenowy

Powidon K30

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka dojelitowa:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Trietylu cytrynian

Sodu laurylosiarczan

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry formowane na zimno: opakowania blistrowe składają się z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Tabletki dojelitowe 20 mg produktu leczniczego Ranloc Med dostępne są w opakowaniach zawierających 7 lub 14 tabletek dojelitowych, w blisterach i pudełkach tekturowych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.,
ul. Idzikowskiego 16,
00-710 Warszawa,

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21621

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.10.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.06.2026