

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol BMM Pharma, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółte tabletki o kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe, gładkie po obydwu stronach. Długość tabletki dojelitowej wynosi około 8 mm, a jej szerokość 4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie łagodnej postaci choroby refluksowej przełyku i jej objawów (takich jak zgaga, zarzucanie treści żołądkowej, ból podczas przełykania).
- Długotrwałe leczenie refluksowego zapalenia przełyku i zapobieganie jego nawrotom.
- Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, u których konieczne jest długotrwałe leczenie NLPZ (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się następujące dawkowanie:

Dorośli i młodzież powyżej 12 roku życia:

Łagodna postać choroby refluksowej przełyku i objawy towarzyszące (np. zgaga, zarzucanie treści żołądkowej, ból podczas przełykania):

Zalecana dawka doustna produktu Pantoprazol BMM Pharma to 1 tabletka dojelitowa na dobę. Objawy ustępują zwykle po 2 do 4 tygodniach stosowania. Aby wyleczyć zapalenie przełyku należy produkt stosować zazwyczaj przez 4 tygodnie. Jeśli działanie produktu nie jest wystarczające, wyleczenie następuje w ciągu kolejnych 4 tygodni stosowania.

Gdy objawy ustąpią, można kontrolować nawrót choroby, stosując „na żądanie” 20 mg pantoprazolu na dobę. Jeśli, pomimo stosowania pantoprazolu „na żądanie”, objawy nie ustąpią, należy rozważyć zalecenie leczenia długotrwałego w sposób ciągły.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:

W leczeniu długotrwałym zalecana dawka podtrzymująca produktu Pantoprazol BMM Pharma to 1 tabletka dojelitowa na dobę. Jeśli wystąpi nawrót choroby, dawkę można zwiększyć do 40 mg pantoprazolu na dobę. W takim przypadku stosuje się produkt Pantoprazol BMM Pharma 40 mg. Po ustąpieniu nawrotu objawów dawkę można ponownie zmniejszyć do 20 mg pantoprazolu na dobę.

Leczenie długotrwałe, może trwać dłużej niż rok jedynie po dokładnej ocenie stosunku ryzyka

do korzyści, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa wieloletniego stosowania pantoprazolu.

Dorośli:

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, u których konieczne jest długotrwałe leczenie NLPZ:

Zalecana dawka doustna produktu Pantoprazol BMM Pharma wynosi 1 tabletkę dojelitową na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Produkt Pantoprazol BMM Pharma nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat z powodu braku wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu w tej grupie wiekowej.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie jest konieczna zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczna zmiana dawki.

Zalecenia ogólne:

Nie należy żuć ani rozgryzać tabletek dojelitowych produktu Pantoprazol BMM Pharma. Należy je połknąć w całości, przed posiłkiem, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu Pantoprazol BMM Pharma w przypadku znanej nadwrażliwości na pantoprazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Pantoprazol BMM Pharma.

Nie należy stosować produktu Pantoprazol BMM Pharma, podobnie jak innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Brak.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy podczas leczenia pantoprazolem regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych we krwi, zwłaszcza, jeśli produkt jest stosowany długotrwale. Gdy wystąpi zwiększona aktywność enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie produktu Pantoprazol BMM Pharma.

Stosowanie produktu Pantoprazol BMM Pharma w zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów leczonych nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów, u których konieczne jest kontynuowanie leczenia NLPZ i występuje u nich zwiększone ryzyko powstania zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Zwiększone ryzyko należy określić w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka, np. podeszły wiek (powyżej 65 lat), przebyte owrzodzenie żołądka i dwunastnicy lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Pantoprazol, podobnie jak inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) z przewodu pokarmowego wskutek niedoboru lub

braku kwasu solnego w soku żołądkowym. Należy to rozważyć podczas długotrwałego leczenia pantoprazolem pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ lub szczególnym ryzykiem wystąpienia zaburzeń jej wchłaniania.

Przy długotrwałej terapii, szczególnie, gdy leczenie trwa ponad rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

Uwaga

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć nowotwór złośliwy przełyku lub żołądka, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie w ciągu 4 tygodni, należy poddać ponownym szczegółowym badaniom.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pantoprazol może zmniejszać wchłanianie produktów leczniczych, których biodostępność zależy od pH (np. ketokonazolu).

Wykazano, że stosowanie u zdrowych ochotników 300 mg atazanawiru lub 100 mg rytonawiru jednocześnie z omeprazolem (40 mg raz na dobę) lub 400 mg atazanawiru jednocześnie z lansoprazolem (60 mg w jednorazowej dawce) znacznie zmniejsza biodostępność atazanawiru. Wchłanianie atazanawiru z przewodu pokarmowego jest zależne od pH.

Nie należy stosować pantoprazolu lub innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.3).

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P450. Nie można wykluczyć występowania interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub substancjami, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny. Nie odnotowano klinicznie istotnych interakcji pantoprazolu z produktami leczniczymi i substancjami, takimi jak karbamazepina, kofeina, diazepam, diklofenak, digoksyna, etanol, glibenklamid, metoprolol, naproksen, nifedypina, fenytoina, piroksydam, teofilina i doustne środki antykoncepcyjne.

W klinicznych badaniach farmakokinetyki nie stwierdzono interakcji pantoprazolu, stosowanego jednocześnie z fenpropionem lub warfaryną, jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zmian czasu protrombinowego lub wartości INR podczas jednoczesnego stosowania pantoprazolu z tymi produktami leczniczymi. Dlatego też, jeżeli pacjent stosuje doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny, zaleca się kontrolowanie czasu protrombinowego lub INR po rozpoczęciu i zakończeniu leczenia oraz podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Nie stwierdzono żadnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania pantoprazolu z lekami zobojętniającymi kwas solny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Dane kliniczne dotyczące stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano niewielkie działanie uszkadzające płód po podaniu produktu w dawkach większych niż 5 mg/kg mc.

Laktacja:

Brak danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka kobiecego. Produkt Pantoprazol BMM Pharma można stosować w okresie karmienia piersią jedynie, gdy korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pantoprazol BMM Pharma nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych obserwowano następujące działania niepożądane pantoprazolu.

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

Częstość występowania Klasyfikacja wg układów i narządów	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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w nadbrzuszu, biegunka, zaparcie, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	nudności lub wymioty	suchość błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				obrzęki obwodowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				ciężkie uszkodzenie komórek wątroby, prowadzące do żółtaczki z niewydolnością wątroby lub bez niej
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny
Badania diagnostyczne				zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz i gamma-glutamylotranspeptydazy); zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi; zwiększenie temperatury ciała.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle stawów	bóle mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie)		
Zaburzenia psychiczne			depresja, omamy, dezorientacja i stany splątania, zwłaszcza u predysponowanych pacjentów, jak również nasilenie tych objawów, jeśli występowały one wcześniej	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		reakcje alergiczne, takie jak świąd i wysypka skórna		pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, ciężkie reakcje skórne, np. zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół Lyella, reakcje nadwrażliwości na światło

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania pantoprazolu u ludzi.

Dawki do 240 mg stosowane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

W przedawkowaniu z klinicznymi objawami zatrucia należy zastosować rutynowe postępowanie w zatruciach.

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 środowisku 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 produktu 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 wyniku tego u niektórych pacjentów stosujących lek długotrwałe stwierdzono nieznaczne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednakże, na podstawie wyników dotychczasowych badań przeprowadzonych na zwierzętach (patrz punkt 5.3) można wykluczyć powstawanie postaci przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka u ludzi, u których leczenie pantoprazolem trwało do 1 roku.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ogólna

Pantoprazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne osiąga w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi, wynoszące około 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$, występuje po około 2-2,5 godzinach od podania produktu. 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 produktu (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) nie różni się znacząco od okresu półtrwania pantoprazolu.

Biodostępność

Pantoprazol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność pantoprazolu podanego w tabletkach wynosi około 77%. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa na powierzchnię pola pod krzywą stężenia leku w zależności od czasu (AUC), na wielkość

maksymalnego stężenia w surowicy, a w następstwie na biodostępność pantoprazolu. Jednoczesne spożycie pokarmu może jedynie opóźnić działanie pantoprazolu.

Szczególne 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, chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (od 2 do 3 h), pomimo to wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do jego kumulacji w organizmie.

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B w klasyfikacji Child-Pugh) okres półtrwania pantoprazolu wydłuża się do 3-6 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-5-krotnie. Maksymalne stężenie pantoprazolu w surowicy zwiększa się nieznacznie (1,3-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

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki od 20 do 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat wartości AUC i C_{max} odpowiadają zakresowi wartości występujących u dorosłych pacjentów. Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki od 0,8 do 1,6 mg/kg mc. dzieciom w wieku od 2 do 16 lat nie stwierdzono wyraźnego związku klirensu pantoprazolu z wiekiem i masą ciała. Wartości AUC i objętość dystrybucji były zgodne z wartościami występującymi u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnim badaniu rakotwórczego działania pantoprazolu u szczurów (co odpowiada długości życia szczurów) stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto, w przedłożniku 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 produktu.

W dwuletnich badaniach odnotowano występowanie zwiększonej ilości guzów wątroby u szczurów (w jednym badaniu u szczurów) i samic myszy, których przyczyną był intensywny metabolizm pantoprazolu w wątrobie.

W grupie 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 oczekuje się wystąpienia działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

Badania mutagenności, testy transformacji komórek oraz badania wiązania DNA nie wykazały działania genotoksycznego pantoprazolu.

W badaniach nie wykazano wpływu na płodność lub działania teratogenne pantoprazolu.

Zdolność przenikania pantoprazolu przez barierę łożyska była zwiększona u szczurów w miarę rozwoju ciąży. Następstwem tego było zwiększenie stężenia pantoprazolu u płodu na krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia stearynian

Sodu węglan bezwodny

Mannitol (E421)

Krospowidon (zmikronizowany CLM)

Hydroksypropyloceluloza

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Glikol propylenowy

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer(1:1)

Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blistrze) w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56 x 1, 60, 84, 90, 98, 100 i 100 x 1 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BMM Pharma AB, Blasieholmsgatan 2, SE-11148 Stockholm, Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**