

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol 123ratio, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, o gładkiej powierzchni

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pantoprazol 123ratio jest wskazany do krótkotrwałego leczenia objawów choroby refluksowej przełyku (np. zgaga, zarzucanie treści żołądkowej) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka leku to 20 mg pantoprazolu (1 tabletki) raz na dobę.

W celu uzyskania złagodzenia objawów, konieczne może okazać się stosowanie produktu przez kolejne 2-3 dni. Po zupełnym ustąpieniu objawów leczenie powinno zostać przerwane. Bez konsultacji z lekarzem leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie.

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Stosowanie u dzieci

Stosowanie pantoprazolu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na ograniczoną liczbę zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Tabletek dojelitowych zawierających 20 mg pantoprazolu nie należy żuć ani rozgryzać. Należy je przyjmować przed posiłkiem połykając w całości i popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1). Jednoczesne podawanie z atazanawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenta należy poinformować, aby skontaktował się z lekarzem w przypadku:

- utraty masy ciała nie spowodowanej celowym odchudzaniem się, niedokrwistości, krwawienia z przewodu pokarmowego, dysfagii, uporczywych lub wymiotów z krwią. Leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy ciężkiej choroby i opóźnić jej rozpoznanie. W tych przypadkach trzeba wykluczyć podłoże nowotworowe choroby.
- przebytej choroby wrzodowej żołądka lub zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego.
- leczenia objawów niestrawności lub zgagi nieprzerwanie trwającego dłużej niż 4 tygodnie.
- żółtaczkę, zaburzenia czynności lub chorób wątroby.
- innych ciężkich chorób wpływających na ogólne samopoczucie.
- jeśli 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 w leczeniu niestrawności lub zgagi wydawane bez recepty powinni o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

U pacjentów nie należy stosować jednocześnie innych inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptorów histaminowych H₂.

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

Pacjentów należy poinformować, że produkt nie jest przeznaczony do natychmiastowego usuwania objawów. Ustępowanie objawów może być odczuwalne po około dobie stosowania pantoprazolu, a w celu uzyskania całkowitego ustąpienia zgagi może być konieczne stosowanie go przez 7 dni. U pacjentów nie należy stosować pantoprazolu zapobiegawczo.

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, z jakiegokolwiek powodu – także w wyniku zastosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość bakterii zwykle obecnych w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego, prowadzi do nieznacznie większego ryzyka infekcji przewodu pokarmowego, takich jak zakażenie *Salmonella*, *Campylobacter* lub *C. difficile*.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wykazano, że równoczesne podawanie zdrowym ochotnikom 300 mg atazanawiru /100 mg rytonawiru z omeprazolem (w dawce 40 mg na dobę) lub 400 mg atazanawiru z lanzoprazolem (w pojedynczej dawce 60 mg), powoduje istotne zmniejszenie biodostępności atazanawiru. Wchłanianie atazanawiru zależy od pH. Dlatego też, pantoprazolu nie należy podawać jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.3).

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymatycznego układu cytochromu P-450. Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi substancjami, które są metabolizowane z udziałem tego samego układu enzymatycznego. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji w specyficznych testach przeprowadzonych dla: karbamazepiny, kofeiny, diazepam, diklofenaku, digoksyny, etanolu, glibenklamidu, metoprololu, naproksenu, nifedypiny, fenytoiny, piroksykamu, teofiliny i doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i etynyloestradiol.

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

Nie stwierdzono interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami zobojętniającymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego toksyczny wpływ na reprodukcję. W badaniach przedklinicznych nie wykazano dowodów dotyczących zaburzenia płodności bądź działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Tego produktu leczniczego nie należy stosować w ciąży.

Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka kobiet karmiących piersią. W badaniach na zwierzętach stwierdzono wydzielanie pantoprazolu do mleka. Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą 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

U około 5% pacjentów spodziewać się można wystąpienia działań niepożądanych. Wśród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u około 1% pacjentów wymienia się biegunkę i bóle głowy.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane po zastosowaniu pantoprazolu.

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Częstość nieznana (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 po stosowaniu pantoprazolu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Częstość występowania				
Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość; Leukopenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy; Zawroty głowy			
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka; Nudności / wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość błony śluzowej jamy ustnej; Ból i dyskomfort w nadbrzuszu			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna / Rumień / Wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevens-Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów; Bóle mięśni		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (trójglicerydy, cholesterol); Zmiana masy ciała		Hiponatremia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby; Żółtaczka; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu	Depresja (i pogorszenie stanu psychicznego)	Dezorientacja (i pogorszenie stanu psychicznego)	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów podatnych, jak również nasilenie podobnych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania 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, brak specyficznych zaleceń dotyczących leczenia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym.

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, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol przekształcany jest 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 spadek produkcji kwasu solnego prowadzi do ustąpienia zgagi i objawów refluksu w ciągu jednego tygodnia.

Pantoprazol zmniejsza kwasność treści żołądkowej, w ten sposób zwiększa wydzielanie gastryny w proporcjonalnym stopniu do zmniejszenia kwasności. Wydzielanie gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową 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 substancja czynna 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 sporadycznych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). 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.

Skuteczność kliniczna

W retrospektywnej analizie 17 badań z udziałem 5960 pacjentów z chorobą refluksową przełyku (ang. GORD - Gastro-Oesophageal Reflux Disease), u których stosowano 20 mg pantoprazolu w monoterapii, objawy związane z refluksiem, np. zgaga i kwaśne odbijania, oceniano według standardowej metodologii.

Wybrane badania musiały charakteryzować się przynajmniej jednym punktem oceny zarzucania kwasu po dwóch tygodniach. Rozpoznanie GORD 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 odpowiednio u 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 przypadku okazał się być skuteczniejszy od placebo i H2RA oraz nie gorszy w stosunku do innych inhibitorów pompy protonowej. Odsetek pacjentów 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. W zakresie dawek od 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 krwi wynosi około 98%.

Metabolizm i wydalanie

Klirens wynosi około 0,1 l/h/kg, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) 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).

Pantoprazol jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie. Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%); reszta wydalana jest z kałem.

Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów 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 marskością 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. Mimo to, C_{max} zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Podeszły wiek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych farmakologicznych badań bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych u szczurów, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto w jednym badaniu zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedzołądku. 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 u gryzoni 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 dwuletnim badaniu, w którym podawano szczurom duże 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 u zwierząt (szczury), u których stosowano dawkę 5 mg/kg nie odnotowano zauważalnego wzrostu częstości działań niepożądanych w odniesieniu do embriotoksyczności. Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego leku. Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku do krążenia

plodowego w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Disodu fosforan bezwodny

Mannitol (75-315 µm)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza (typ 6cP)

Trietylu cytrynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

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

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Butelka z HDPE – Po pierwszym otwarciu butelki z HDPE okres trwałości produktu wynosi 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

1. Blistry Aluminium/Aluminium – Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
2. Butelka z HDPE – Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blistry Aluminium/Aluminium – pakowane w opakowania zawierające 7 i 14 tabletek
2. Butelka z HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierająca 28 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

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

19701

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

07.02.2012

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

07.02.2012/ 30.05.2012/ 5.12.2012