

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nelgast, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 20 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*), co odpowiada 22,58 mg pantoprazolu sodowego półtorawodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Owalna, obustronnie wypukła, jasno żółta tabletki dojelitowa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie 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 leczniczego 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 w ciągu 2 tygodni leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

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

Stosowanie u dzieci

Stosowanie produktu leczniczego Nelgast nie jest zalecane u dzieci i młodzieży poniżej 18-go roku życia ze względu na ograniczoną liczbę zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Instrukcje ogólne:

Tabletek dojelitowych Nelgast, 20 mg nie należy żuć ani rozgryzać, należy je przyjąć godzinę przed śniadaniem, połykając w całości i popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Pantoprazolu, podobnie jak i innych inhibitorów pompy protonowej, nie należy stosować jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w okresie leczenia pantoprazolem należy regularnie monitorować aktywność enzymów wątrobowych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie.

Stosowanie produktu leczniczego Nelgast w zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów leczonych niselektywnymi 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 wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych powinno być określone zgodnie z indywidualnymi czynnikami ryzyka, np. podeszły wiek (powyżej 65 lat), owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie, krwawienia z 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.

W przypadku długotrwałego leczenia, szczególnie gdy trwa ponad rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

Zmniejszona kwasowość soku żołądkowego, niezależnie od przyczyny, w tym również wywołana przez leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, zwiększa w żołądku liczbę bakterii normalnie obecnych w układzie pokarmowym. Stosowanie leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego może w niewielkim stopniu nasilać ryzyko infekcji przewodu pokarmowego, wywołanej przez takie bakterie jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

W przypadku długotrwałego leczenia, szczególnie gdy trwa ponad rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej – IPP, jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących leki z grupy IPP przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia objawy zmniejszyły się po uzupełnieniu niedoboru magnezu i odstawieniu leku z grupy IPP.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących leki z grupy IPP łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem przyjmowania leków z grupy IPP oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Uwaga:

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru owrzodzeń żołądka czy choroby przetyku, 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.

Do tej pory nie uzyskano żadnych doświadczeń klinicznych w leczeniu dzieci.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Atazanawir: badania z innymi lekami z grupy IPP wykazały wyraźne obniżenie ekspozycji na atazanawir podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy IPP. Nie należy podawać inhibitorów pompy protonowej jednocześnie z atazanawirem.

Nelgast może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH (np.: ketokonazolu, itrakonazolu, atazanawiru).

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymów cytochromu P450. Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi lekami czy substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego. Jednak, nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji w specyficznych testach przeprowadzonych z wieloma lekami lub substancjami, takimi jak karbamazepina, kofeina, diazepam, diklofenak, digoksyna, etanol, glibenklamid, metoprolol, naproksen, nifedypina, fenytoina, piroksydam, teofilina i doustne środki antykoncepcyjne.

Na podstawie przeprowadzonych klinicznych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji z jednocześnie podawanymi fenprokumonem lub warfaryną. Jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach zaobserwowano zmiany wartości INR (ang. *International Normalized Ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany) podczas ich równoczesnego stosowania. Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny zaleca się kontrolę czasu protrombinowego/wartości INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Nie stwierdzono też żadnych interakcji pantoprazolu z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi kwas solny.

4.6 Ciąża i laktacja

Dane kliniczne dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach określających toksyczny wpływ na płód stwierdzono nieznaczne działanie uszkodzające płód po podaniu leku w dawkach większych niż 5 mg/kg mc. Brak danych na temat przenikania pantoprazolu do mleka kobiet karmiących piersią. Pantoprazol może być stosowany w ciąży i w okresie karmienia piersią jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu i dziecka.

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

Nie jest znany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Mogą wystąpić działania niepożądane leku, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8), które mogą zmniejszać zdolność reagowania.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA:

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).

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Układ i narząd				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza	małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia/niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności/wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w nadbrzuszu			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				śródmiażdżowe zapalenie nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka skórna/ rumień/ wykwity skórne, świąd	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy		zespół Stevensa–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, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, 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	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, gamma-glutamylotranspeptydazy)	zwiększenie stężenia bilirubiny		uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczkę, niewydolności lub komórek wątroby
Zaburzenia	zaburzenia snu	depresja (i	dezorientacja (i	omamy,

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Układ i narząd psychiczne		pogorszenie stanu psychicznego)	pogorszenie stanu psychicznego)	splątanie (szczególnie pacjentów podatnych, również nasilenie podobnych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		ginekomastia		

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi. Dawki do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, należy zastosować rutynowe postępowanie w zatruciach.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku, poprzez specyficzne działanie na pompy protonowe 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 prowadzi to do ustąpienia objawów w ciągu dwóch tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H_2 , leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej i w ten sposób zwiększa wydzielanie gastryny w stopniu proporcjonalnym 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 (acetylocholina, histamina, gastryna). Efekt jest taki sam niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

Wartości stężenia gastryny na czczo ulegają zwiększeniu pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w sporadycznych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. ECL) 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), można wykluczyć u ludzi, u których leczenie pantoprazolem trwało do 1 roku.

Zgodnie z badaniami na zwierzętach, w przypadku długotrwałego leczenia pantoprazolem, dłuższego niż rok, nie można całkowicie wykluczyć wpływu leku na parametry określające czynność gruczołu tarczowego i aktywności enzymów wątrobowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna farmakokinetyka

Pantoprazol wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 20 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie 2,0-2,5 godziny po podaniu i wynosi około 1-1,5 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg, a klirens około 0,1 l/h/kg.

Okres półtrwania końcowej fazy 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 dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu).

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

Pantoprazol wiąże się z białkami krwi w około 98%. Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki z moczem (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 wiele dłuższy od okresu półtrwania pantoprazolu.

Biodostępność

Pantoprazol po podaniu doustnym wchłania się całkowicie. Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie i tym samym na dostępność biologiczną. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może jedynie wpłynąć na opóźnienie działania leku.

Charakterystyka pacjentów/szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u chorych dializowanych). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Chociaż u chorych z marskością wątroby (klasa A i B według *Child*) okres półtrwania wynosi od 3 do 6 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-5-krotnie, to maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych farmakologicznych badań bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie wskazują na istotne ryzyko dla ludzi.

W dwuletnich badaniach dotyczących działania rakotwórczego u szczurów (przy czym okres badania odpowiada długości życia szczurów), stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto, w jednym badaniu zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedzołładku. 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 dużych dawek pantoprazolu.

W dwuletnich badaniach na gryzoniach 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 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.

Z badań dotyczących działania mutagennego, testów transformacji komórkowej oraz badań wiązania do DNA wynika, że pantoprazol nie wykazuje działania genotoksycznego.

Badania nie wykazały wpływu na płodność i działania teratogennego leku.

Badania na szczurach dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku 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:

Mannitol (E421)

Sodu węglan bezwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy

Wapnia stearynian

Otoczka:

Opadry white OY-D-7233 (hypromeloza, tytanu dwutlenek E171, talk, makrogol 400, sodu laurylosiarczan)

Otoczka dojelitowa:

Kollicoat MAE 30 DP, żółta składająca się z:

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

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowy pojemnik z HDPE z wieczkiem z LDPE, zawierający środek pochłaniający wilgoć.
Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Dostępne opakowania:

Pojemniki: 14 i 28 tabletek

Blistry: 7, 14, 15, 20 i 28 tabletek.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17053

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

10.08.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.11.2012