

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecta, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu półmagnezowego jednowodnego).

Substancja pomocnicza:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 7,2 – 7,5 mm z brązowym nadrukiem „40” z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tecta 40 mg wskazany jest w następujących przypadkach:

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

- Refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli

- Refluksowe zapalenie przełyku.
- Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy.
- Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Refluksowe zapalenie przełyku

Zalecana dawka to jedna tabletki produktu Tecta 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Tecta 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W celu wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku produkt zazwyczaj należy stosować przez 4 tygodnie. Jeśli okres ten nie jest wystarczający do uzyskania wyleczenia, produkt zazwyczaj należy stosować przez kolejne 4 tygodnie.

Dorośli:

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Zalecana dawka to jedna tabletki produktu Tecta 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Tecta 40 mg na dobę) szczególnie,

gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 4 tygodni owrzodzenia żołądka ulegają wyleczeniu. Jeśli okres ten jest niewystarczający, w większości przypadków w celu uzyskania całkowitego wyleczenia należy przedłużyć go o następne 4 tygodnie.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Zalecana dawka to jedna tabletkę produktu Tecta 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Tecta 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 2 tygodni owrzodzenia dwunastnicy ulegają wyleczeniu. Jeżeli okres 2 tygodni jest niewystarczający, w większości przypadków w celu uzyskania całkowitego wyleczenia należy przedłużyć go o następne 2 tygodnie.

Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki produktu Tecta 40 mg). Następnie dawka może zostać zwiększona lub zmniejszona w zależności od potrzeb, na podstawie wyników badań wydzielania kwasu solnego w żołądku. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej

160 mg na dobę, ale nie powinna być ona stosowana dłużej, niż to konieczne do uzyskania odpowiedniego hamowania wydzielania kwasu.

Czas trwania leczenia zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do objawów klinicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dlatego stosowanie produktu Tecta 40 mg nie jest zalecane w tej grupie pacjentów. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby mogą być leczeni pantoprazolem sodowym w dawce 20 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tecta 40 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy żuć, rozgryzać ani kruszyć. Należy je przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem, połykając w całości i popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w okresie leczenia pantoprazolem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Wystąpienie objawów alarmowych

W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

Równoczesne podawanie z atazanawirem

Równoczesne podawanie atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli podawanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej ocenia się jako konieczne, zaleca się uważną kliniczną kontrolę (np. miano wirusa) w połączeniu z zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu. Dlatego należy zmniejszyć dawkę do 1 tabletki (40 mg pantoprazolu) stosowanej co drugi dzień.

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, którzy wymagają długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ oraz obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

Długotrwała terapia

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

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Przypuszcza się, że pantoprazol, tak jak i inne inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors, PPIs*), może zwiększać ilość bakterii naturalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stosowanie produktu Tecta 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 (*ang. PPI*), jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyżka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U większości pacjentów dotkniętych chorobą hipomagnezemia ustępowała po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

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

Złamania kości

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (dłużej niż 1 rok) 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 wykazują, 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji zostały wykonane dla pantoprazolu sodowego.

Zawartość magnezu w 40 mg substancji zawartej w tabletkach jest nieistotnie mała, znacznie poniżej ilości magnezu przyjmowanego z pokarmem czy suplementami diety. Nie oczekuje się występowania różnic w interakcjach między produktami leczniczymi w przypadku pantoprazolu magnezowego i pantoprazolu sodowego.

Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych produktów leczniczych

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie produktów leczniczych, których biodostępność zależy od pH w żołądku np. niektóre azole przeciwgrzybicze, jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i inne produkty lecznicze, jak erlotynib.

Produkty lecznicze stosowane w terapii HIV (atazanawir)

Równoczesne podawanie atazanawiru i innych produktów leczniczych stosowanych w terapii HIV, których wchłanianie zależy od pH, z inhibitorami pompy protonowej może powodować istotne zmniejszenie biodostępności produktów leczniczych stosowanych w terapii HIV i może wpływać na skuteczność tych produktów leczniczych. Dlatego równoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Przeciwwązkrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem a fenprokumonom lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości INR (*ang. international normalized ratio*, międzynarodowy

współczynnik znormalizowany). Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny (np. fenpropakumon lub warfaryna) 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 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 produktami leczniczymi, 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.

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 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Produktu Tecta 40 mg nie należy stosować w ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego, ale stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego też należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Tecta biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tecta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny 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

Posumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych oceniono bezpieczeństwo stosowania pantoprazolu magnezowego w dawkach 40 i 80 mg u pacjentów leczonych przez okres do 8 tygodni. W badaniach tych, działania niepożądane związane z leczeniem pantoprazolem magnezowym miały charakter przeważnie łagodny lub umiarkowany, z całkowitą częstością występowania podobną do pantoprazolu sodowego. Wyniki pokazały, że pantoprazol magnezowy ma podobny profil bezpieczeństwa jak pantoprazol sodowy 40 mg, dlatego nie należy oczekiwać różnic w działaniach niepożądanych między tymi dwiema solami. Zostało to również potwierdzone po wprowadzeniu do obrotu pantoprazolu magnezowego.

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:

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem pantoprazolu zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, 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 do obrotu

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza	małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia	

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała		hiponatremia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4) hipokalcemia ⁽¹⁾ , hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu	depresja (i wszystkie agrawacje)	dezorientacja (i wszystkie agrawacje)	omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku		parestezje
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 wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	zwiększenie stężenia bilirubiny		uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczka, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka skórna / wyprysk / wykwity skórne, świąd	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy		zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy,

Częstość występowania	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				nadwrażliwość na światło, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	bóle stawów, bóle mięśni		skurcze mięśni ⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				śródmiażdżowe zapalenie nerek (z możliwością pogorszenia czynności nerek do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	podwyższenie temperatury ciała, obrzęki obwodowe		

¹. Hipokalcemia w połączeniu z hipomagnezemią

². Skurcze mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych

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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie w ciągu 2 minut 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: 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 komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H⁺,K⁺-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągnięte jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak

w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H₂, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny

w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem 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 produkt 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 (ang. *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), nie było obserwowane u ludzi.

W przypadku długotrwałej terapii, gdy leczenia pantoprazolem trwa ponad rok, zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

Działanie farmakodynamiczne

Wyniki badań farmakodynamicznych w pacjentów z GORD wskazują, że pantoprazol

magnezowy 40 mg

w tabletkach wykazuje podobne 24 godzinne hamowanie wydzielania kwasu i wpływ na pH soku żołądkowego jak pantoprazol sodowy 40 mg tabletki. W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzyosobniczym badaniu krzyżowym z udziałem 79 pacjentów, średni odsetek czasu z pH soku żołądkowego > 4 po 7 dniach leczenia wynosił odpowiednio 32,3% dla pantoprazolu magnezowego 40 mg

i 32,8% dla pantoprazolu sodowego 40 mg, w podgrupie pacjentów z negatywnym wynikiem na *H. pylori* (N=58). W podgrupie pacjentów z pozytywnym wynikiem na *H. pylori* (N=20), odsetek czasu z pH soku żołądkowego > 4 po 7 dniach leczenia wynosił odpowiednio 68,7% dla pantoprazolu magnezowego 40 mg

i 70,6% dla pantoprazolu sodowego 40 mg. Analiza statystyczna wykazała równoważność farmakodynamiczną pantoprazolu magnezowego 40 mg i pantoprazolu sodowego 40 mg u pacjentów zarówno z negatywnym jaki i pozytywnym wynikiem na *H. pylori*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna pantoprazolu magnezowego 40 mg u pacjentów z GORD była oceniana w 2 klinicznych badaniach skuteczności.

Dwa badania kliniczne fazy 3 zostały przeprowadzone dla pantoprazolu magnezowego 40 mg, podawanego raz na dobę przez okres leczenia do 8 tygodni. Leczeni pacjenci byli w wieku 18 do 84 lat, liczba kobiet i mężczyzn była niemal równo rozłożona. W pierwszym badaniu, około 25% pacjentów było zakażonych *H. pylori*, podczas gdy w drugim badaniu było to więcej niż 50%.

Pierwsze podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie z równoległą grupą porównującą 40 mg pantoprazolu magnezowego z 40 mg pantoprazolu sodowego było przeprowadzone z udziałem 636 pacjentów z GORD w stopniu 1-3 (klasyfikacja Savary-Miller, zmodyfikowana przez Siewerta). Endoskopowo potwierdzenie wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku po 8 tygodniach leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności) było obserwowane u 87,3% i 85,0% pacjentów leczonych odpowiednio pantoprazolem magnezowym i pantoprazolem sodowym (populacja ITT; potwierdzone non-inferiotity). Po 4 tygodniach leczenia wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku w populacji ITT zaobserwowano odpowiednio u 72,7% oraz 66,2% pacjentów leczonych odpowiednio pantoprazolem magnezowym i pantoprazolem sodowym. Stanowi to statystycznie istotną różnicę. Odsetek ustąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych był wysoki i nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami.

Drugie badanie przeprowadzone z udziałem 239 pacjentów z tym samym wskazaniem również pokazało podobne wyniki kiedy porównywano pantoprazol magnezowy podawany doustnie z pantoprazolem sodowym podawanym doustnie w odniesieniu do wyleczenia po 4 i 8 tygodniach leczenia, co potwierdza inne otrzymane wyniki.

Profil bezpieczeństwa stosowania pantoprazolu magnezowego i pantoprazolu sodowego był porównywalny w dwóch badaniach fazy 3.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pantoprazol magnezowy i pantoprazol sodowy nie są biorównoważne w odniesieniu do AUC i C_{max} . U zdrowych, dorosłych mężczyzn badania kinetyki porównujące obydwie sole pokazały, że AUC pantoprazolu magnezu wynosi ok. 93% w stosunku do pantoprazolu sodowego, zarówno po spożyciu posiłku jak i na czczo. C_{max} jest niższe dla pantoprazolu magnezowego (około 61-69% wartości pantoprazolu sodowego).

Wchłanianie

Pantoprazol magnezowy po podaniu 40 mg w postaci tabletki dojelitowej, wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym dawki 40 mg, średnie maksymalne stężenia surowicy wynoszące około 1,3 µg/ml i 1,4 µg/ml są osiągane po ok. 2,5 i 6 godzinach odpowiednio na czczo i po posiłku. AUC wynosi około 4 µg x godz./ml

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu i pantoprazolu sodowego nie ma wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Równoczesne przyjmowanie pokarmu może wpłynąć na opóźnienie działania produktu leczniczego.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzężaniem z siarczanem, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Eliminacja

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalania. 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).

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 sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

Liniowość lub nieliniowość

Pantoprazol sodowy wykazuje farmakokinetykę liniową, tzn. wzrost AUC i C_{max} jest proporcjonalny do dawki w zakresie dawek 10 – 80 mg zarówno po podaniu dożylnym jak i doustnym. Okres półtrwania fazy eliminacji, klirens i objętość dystrybucji są uważane za niezależne od dawki. AUC po wielokrotnym podaniu dożylnym lub doustnym było podobne do AUC po podaniu pojedynczej dawki.

Charakterystyka u pacjentów/szczególne grupy pacjentów

Osoby słabo metabolizujące

U około 3% populacji europejskiej, określonej jako słabo metabolizująca, nie występuje funkcjonalny enzym CYP2C19. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu było 6 razy większe u osób słabo metabolizujących w porównaniu do osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (intensywnie metabolizujący). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu wzrosły o około 60%. Dane te nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Osoby w podeszłym wieku

Po podaniu 40 mg pantoprazolu sodowego obserwowano, nie mający znaczenia klinicznego, niewielki wzrost wartości AUC i C_{max} u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu do osób młodszych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie). Tak jak w przypadku 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 produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa) okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartości AUC zwiększają się 5-7-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami otrzymującymi 40 mg pantoprazolu sodowego.

Dzieci

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

Po pojedynczym podaniu dożylnym dzieciom w wieku 2-16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensiem 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

W pomostowych nieklinicznych badaniach u szczurów, nie obserwowano jakościowych ani ilościowych różnic w toksyczności po wielokrotnym podaniu równych dawek pantoprazolu magnezowego i pantoprazolu sodowego.

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

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedzłożądku. 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 leczenia dużymi dawkami. W dwuletnich badaniach zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W przypadku 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 badaniach wpływu na reprodukcję zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawkę większą niż 5 mg/kg. Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogenego produktu. Badania u szczurów dotyczące przenikania przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie 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:

Sodu węglan bezwodny
Mannitol (E421)
Krospowidon typ A
Powidon K90
Wapnia stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Powidon K25

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Glikol propylenowy

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

Polisorbat 80
Sodu laurylosiarczan
Trietylu cytrynian

Tusz:

Szelak
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Amonowy wodorotlenek stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry

3 lata

Butelki

Nieotwarta butelka: 3 lata

Okres ważności produktu po pierwszym otwarciu butelki: 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywaniu

Blistry

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Butelki

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PP/cyklo-olefino-kopolimer (COC)/PP – aluminium, opakowanie zawiera 7, 14 lub 30 tabletek dojelitowych.

Butelka HDPE z: zakrętką LDPE z pierścieniem zabezpieczającym, elementem dystansującym zawierająca 60 lub 100 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.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21748

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03 czerwca 2015