

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol Beximco, 20 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki dojelitowa zawiera 34,94 mg mannitolu.

Każda tabletki dojelitowa zawiera 0,05 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe

Pantoprazol Beximco 20 mg są to tabletki dojelitowe w kolorze od białawego do jasno żółtego, owalne, obustronnie wypukłe o wielkości około 3,3 mm, gładkie po obu stronach.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej*

Objawowa postać choroby refluksowej żołądka i przełyku.

Leczenie długoterminowe i zapobieganie nawrotowi refluksowego zapalenia przełyku.

*Dorośli*

Profilaktyka wrzodów żołądka i dwunastnicy wywołanych przez nieselektywne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka, u których stałe leczenie za pomocą NLPZ jest konieczne (patrz punkt 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie:

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej*

Objawowa postać choroby refluksowej żołądka i przełyku

Zalecana doustna dawka produktu leczniczego Pantoprazol Beximco tabletki dojelitowe wynosi 20 mg na dobę. Złagodzenie objawów następuje zazwyczaj w ciągu 2–4 tygodni. Jeśli okres ten nie jest wystarczający, złagodzenie objawów zazwyczaj można zaobserwować w ciągu 4 kolejnych tygodni. Po uzyskaniu ustąpienia objawów, nawrotom objawów można zapobiec poprzez stosowanie pantoprazolu w dawce 20 mg raz na dobę, w razie potrzeby. Zamianę na leczenie ciągłe można rozważyć w przypadku, gdy nie można utrzymać zadowalającego ustąpienia objawów podczas stosowania pantoprazolu w razie potrzeby.

### Leczenie długoterminowe i zapobieganie nawrotowi refluksowego zapalenia przełyku.

W leczeniu długoterminowym zaleca się stosowanie 20 mg pantoprazolu raz na dobę, jako dawkę podtrzymującą. Jeśli wystąpi nawrót, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć do 40 mg. W takim przypadku można zastosować produkt leczniczy Pantoprazol Beximco 40 mg raz na dobę. Po ustąpieniu nawrotu zaleca się zmniejszenie dawki do 20 mg pantoprazolu podawanego raz na dobę.

#### *Dorośli:*

Profilaktyka wrzodów żołądka i dwunastnicy wywołanych przez nieselektywne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka, u których stałe leczenie za pomocą NLPZ jest konieczne

Zalecana doustna dawka produktu leczniczego Pantoprazol tabletki dojelitowe wynosi 20 mg na dobę.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

##### *Dzieci poniżej 12. roku życia:*

Pantoprazol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 12 roku życia ze względu na ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności jego zastosowania w tej grupie (patrz punkt 5.2).

##### *Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg produktu leczniczego Pantoprazol Beximco u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmieniania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

### **Sposób podawania**

Nie należy rozkruszać ani gryźć tabletek dojelitowych Pantoprazol Beximco 20 mg. Należy je połknąć w całości jedną godzinę przed posiłkiem i popić niewielką ilością wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na pantoprazol, inne pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### *Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby*

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych pantoprazolem należy regularnie monitorować czynność enzymów wątroby, zwłaszcza podczas długotrwałego zastosowania. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątroby, należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

##### *Stosowanie produktu leczniczego wraz z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)*

Stosowanie tabletek dojelitowych Pantoprazol Beximco 20 mg w zapobieganiu wrzodów żołądka i dwunastnicy wywołanych przez nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów, u których konieczne jest ciągłe leczenie NLPZ oraz u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka rozwinięcia się powikłań żołądkowo-jelitowych. Ryzyko należy oceniać na podstawie indywidualnych czynników ryzyka pacjenta, np. wiek (>65 lat), owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy, albo krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w przeszłości.

##### *W razie wystąpienia objawów alarmowych*

W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów alarmowych (np. znacznej, niezamierzonej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, trudności z połykaniem, wymiotów krwawych, niedokrwistości lub smolistych stolców) lub przy podejrzeniu albo stwierdzeniu choroby wrzodowej żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową, ponieważ leczenie pantoprazolem może złagodzić jej objawy i opóźnić rozpoznanie.

Należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań, jeśli objawy te utrzymują się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia.

#### Stosowanie produktu leczniczego wraz z atazanawirem

Stosowanie atazanawiru wraz z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli lekarze uznają, że leczenie skojarzone atazanawirem i inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (np. miana wirusa) i zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg oraz ritonawiru do 100 mg. Nie należy przekraczać dawki pantoprazolu 20 mg na dobę.

#### Wpływ na wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>

Pantoprazol, tak jak wszystkie leki blokujące wydzielanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) z powodu niedokwasowości lub bezkwasowości. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z obniżonymi zasobami witaminy B<sub>12</sub> lub z czynnikami ryzyka ograniczonego wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> w trakcie długoterminowej terapii lub jeśli zaobserwowano odpowiednie objawy kliniczne.

#### Leczenie długoterminowe

Przy leczeniu długoterminowym, zwłaszcza, gdy leczenie trwa dłużej niż 1 rok, należy regularnie monitorować stan zdrowia pacjentów.

#### Infekcje żołądkowo-jelitowe spowodowane przez bakterie

Pantoprazol, podobnie jak inne inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI) może spowodować zwiększenie liczby bakterii normalnie występujących w górnej części przewodu pokarmowego. Leczenie produktem leczniczym Pantoprazol Beximco tabletki dojelitowe 20 mg może nieznacznie zwiększyć ryzyko infekcji żołądkowo-jelitowych spowodowanych przez bakterie takie, jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

#### Hipomagnezemia

Odnotowano przypadki ciężkiej hipomagnezemia u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej przez przynajmniej trzy miesiące i w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, obejmujące m. in. zmęczenie, tężyczkę, stan majaczeniowy, drgawki, zawroty głowy i niemierność komorową. Mogą one rozpocząć się podstępnie i pozostać niezauważone. U większości chorych, hipomagnezemia uległa poprawie po uzupełnieniu magnezu i odstawieniu PPI.

W przypadku pacjentów, którzy prawdopodobnie zostaną poddani przedłużonemu leczeniu lub którzy przyjmują PPI z digoksyną lub lekami, które mogą powodować hipomagnezemia (np. leki moczopędne), pracownicy ochrony zdrowia powinni monitorować stężenie magnezu zarówno przed rozpoczęciem leczenia PPI, jak i okresowo w trakcie leczenia.

#### Złamanie kości

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza, jeżeli są stosowane w dużych dawkach i przez długi okres czasu (> 1 rok), mogą nieznacznie zwiększyć ryzyko złamania w okolicy biodrowej, nadgarstków i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych znanych czynników ryzyka. Badań obserwacyjnych wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamania o 10%–40%. Do pewnego stopnia to zwiększenie może być spowodowane innymi czynnikami ryzyka.

Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni otrzymywać opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Tabletki produktu leczniczego Pantoprazol Beximco zawierają lecytynę sojową. Nie należy stosować produktu leczniczego Pantoprazol Beximco, jeśli pacjent jest uczulony na orzeszki ziemne lub soję. Ten produkt leczniczy zawiera mannitol. Może wywoływać łagodny efekt przeczyszczający.

#### Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (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 przerwania stosowania produktu Pantoprazol Beximco, 20 mg, tabletki dojelitowe. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### *Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych produktów leczniczych*

Z powodu znacznego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego, produkt leczniczy Pantoprazol Beximco tabletki dojelitowe 20 mg może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH soku żołądkowego (np. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i innych produktów leczniczych, takich jak erlotynib).

##### *Leki przeciwwirusowe stosowane w związku z zakażeniem HIV (atazanawir)*

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

##### *Przeciwwakrzepowe produkty lecznicze z grupy kumaryn (fenprokumon lub warfaryna)*

Mimo, że w klinicznych badaniach farmakokinetycznych nie zaobserwowano żadnego oddziaływania podczas jednoczesnego przyjmowania fenprokumonu lub warfaryny odnotowano kilka pojedynczych przypadków po wprowadzeniu leku do obrotu, gdy zgłoszono zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalized ratio, INR) w skojarzonym leczeniu przy wykorzystaniu tych substancji czynnych. Jeśli pacjent stosuje przeciwwakrzepowe produkty lecznicze, które są pochodnymi kumaryny, pomiary wartości czasu protrombinowego / INR są zalecane po rozpoczęciu i zaprzestaniu leczenia pantoprazolem lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

##### *Inne badania nad oddziaływaniem*

Pantoprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez układ enzymów cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 a inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Badania nad oddziaływaniem z produktami leczniczymi metabolizowanymi na tych szlakach, takimi jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina oraz doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały istotnych klinicznie interakcji.

Wyniki wielu badań nad oddziaływaniem tego produktu leczniczego dowodzą, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) i nie koliduje z p-glikoproteiną związaną z wchłanianiem digoksyny.

Przeprowadzono również badania nad oddziaływaniem pantoprazolu z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji.

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Doświadczenie w stosowaniu pantoprazolu u kobiet w ciąży jest ograniczone. Dane w zakresie inhibitorów pompy protonowej nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych. Badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale nie wykazały upośledzenia płodności ani działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest

znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży. Pantoprazolu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie Pantoprazolu do mleka. Stwierdzono przenikanie substancji czynnej leku do kobiecego mleka. Dlatego też, decyzję o tym, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać terapię Pantoprazolem 20 mg tabletki dojelitowe należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia Pantoprazolu dla kobiet.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały, że podawanie pantoprazolu powoduje zaburzenia płodności (patrz punkt 5.3).

### **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 przypadku wystąpienia tych objawów, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 5% pacjentów. Biegunka i bóle głowy są najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u około 1% pacjentów. Odnotowano następujące działania niepożądane charakterystyczne dla pantoprazolu.

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

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane ułożono w kolejności od najbardziej poważnych.

***Tabela 1 Działania niepożądane przy stosowaniu pantoprazolu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu***

Częstość	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
<b>Klasyfikacja układów i narządów:</b>				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Agranulocytoza	Trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia / zamazane widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności / wymioty, rozdęcie			

	żołądka i wzdęcia, zaparcia, suchość w ustach, ból brzucha i uczucie dyskomfortu			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka /osutka /wykwity skórne, świąd	Pokrzywka, obrzęk naczyńnioruchowy		Zespół Stevensa i Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy, uczulenie na światło Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie w okolicy biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia i zwiększenie stężenia lipidów (trójglicerydów, cholesterolu); zmiany masy ciała		Hiponatremia Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Wzrost temperatury ciała, obrzęk obwodowy		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby, ,

Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu	Depresja (i pogorszenie istniejących stanów depresyjnych)	Dezorientacja (i pogorszenie istniejących zaburzeń)	Omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia		

### **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  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania nie są znane.

Dawki do 240 mg były podawane dożylnie przez 2 minuty i były dobrze tolerowane. Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami, usunięcie go za pomocą dializy może sprawiać trudności.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym, obowiązują zwykle zasady terapii intoksykacji.

## **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 swoiste blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku.

Stopień zahamowania zależy od dawki, co dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiąga się w ciągu 2 tygodni.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H<sub>2</sub>, 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 substancja czynna jest podawana doustnie czy dożylnie.

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. enterochromaffin-like cell, 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 odnotowane u ludzi.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Pantoprazol jest szybko wchłaniany a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte nawet po jednej dawce doustnej 20 mg. Średnio, maksymalne stężenie w surowicy po około 2 do 2,5 godzin po przyjęciu leku wynosi około 1 – 1,5 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu. Farmakokinetyka przy wielokrotnym i pojedynczym dawkowaniu leku nie ulega zmianie. W zakresie dawek od 10 do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu jest prawie liniowa zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na pole pod krzywą przedstawiającą stężenie (ang. area under the curve, AUC), maksymalne stężenie w surowicy krwi i tym samym na biodostępność. Przez równoczesne spożycie pokarmów wzrasta tylko zmienność opóźnienia czasowego.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/ kg a stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 98%.

### Eliminacja

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja z udziałem CYP2C19, po której następuje sprzężenie z siarczanem, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie z udziałem CYP3A4. Końcowy okres półtrwania wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/godz./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 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 surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

### Szczególne grupy pacjentów

U około 3% populacji europejskiej, określonej jako słabo metabolizujący, 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.

#### *Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie, u których tylko niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy). 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 leczniczego.

#### *Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa) okres półtrwania wydłuża się do 3–6 godzin, a wartości AUC, zwiększają się 3–5-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Niewielkiego wzrostu wartości AUC oraz  $C_{max}$  u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi nie uznano za klinicznie istotny.

#### *Dzieci i młodzież*

Po jednorazowym doustnym podaniu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat pantoprazolu w dawkach 20 mg lub 40 mg, AUC i maksymalne stężenie czynnego metabolitu w osoczu są proporcjonalne do wartości u dorosłych. Po jednorazowym podaniu dożylnym dzieciom w wieku 2–16 lat Pantoprazolu w dawce 0,8 i 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz 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 przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany, co 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 (tylko w jednym badaniu na szczurach) 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, przeprowadzonych na zwierzętach, po podaniu dawek ponad 5 mg/kg obserwowano objawy nieznacznego działania fetotoksycznego. Badania nie wykazały upośledzenia płodności albo działania teratogennego.

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 tabletki*

Mannitol (E421)

Sodu węglan bezwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa

Krospowidon typu A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Wapnia stearynian

*Otoczka tabletki*

Hypromeloza

Makrogol-6000

Sodu wodorotlenek

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

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1),

Sodu laurylosiarczan,

Polisorbat 80

Opadry AMB 80W520063,

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Lecytyna sojowa

Żelaza tlenek żółty (E172)

Guma ksantan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

24 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pantoprazol Beximco 20 mg tabletki dojelitowe są sprzedawane w blistrach

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających 28 lub 30 tabletek dojelitowych.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Beximco Pharma UK Ltd.  
102, College Road,  
Harrow HA1 1ES,  
Wielka Brytania

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**  
22144

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**  
2014-10-17

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**  
Listopad, 2015.