

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xotepic, tabletki dojelitowe, 40 mg

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego. Substancje pomocnicze - patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki pokryte lśniącą, przezroczystą otoczką. Tabletki oznaczone są czarnym nadrukiem "PA 784" z jednej strony.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:*

- Refluksowe zapalenie przełyku.

*Dorośli:*

- Choroba wrzodowa dwunastnicy,
- Choroba wrzodowa żołądka,
- Zespół Zollingera-Ellisona i inne stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego,
- Eradykacja *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z dwoma antybiotykami u pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy lub żołądka.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Zalecane dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:*

*Refluksowe zapalenie przełyku*

Zalecana dawka dobową, to 40 mg (1 tabletki) pantoprazolu. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek pantoprazolu 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 dwunastnicy*

Zalecana dawka dobową wynosi 40 mg (1 tabletki) pantoprazolu. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek pantoprazolu na dobę) szczególnie, gdy nie ma odpowiedzi na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 2 tygodni stosowania leku Xotepic owrzodzenia dwunastnicy ulegają

wyleczeniu. Jeżeli okres ten jest niewystarczający, należy go przedłużyć o kolejne 2 tygodnie, w celu uzyskania całkowitego wyleczenia.

#### *Leczenie choroby wrzodowej żołądka*

Zalecana dawka dobową wynosi 40 mg (1 tabletkę) pantoprazolu. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek pantoprazolu na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 4 tygodni stosowania leku Xotepic owrzodzenia żołądka ulegają wyleczeniu. Jeżeli okres ten jest niewystarczający, należy go przedłużyć o kolejne 4 tygodnie, w celu uzyskania całkowitego wyleczenia.

#### *Eradykacja Helicobacter pylori (H. pylori)*

Zalecana dawka leku wynosi 40 mg (1 tabletkę) dwa razy na dobę w leczeniu skojarzonym z jednym z trzech następujących schematów leczenia:

- a) 1 000 mg amoksyliny dwa razy na dobę + 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę
- b) 250-500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę + 400-500 mg metronidazolu dwa razy na dobę (lub 500 mg tynidazolu)
- c) 1 000 mg amoksyliny dwa razy na dobę + 400-500 mg metronidazolu dwa razy na dobę (lub 500 mg tynidazolu).

W przypadku leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori*, drugą tabletkę pantoprazolu należy przyjąć 1 godzinę przed kolacją. Leczenie skojarzone prowadzone jest zwykle przez 7 dni i może być przedłużone o kolejne 7 dni, do całkowitego czasu leczenia do 2 tygodni. Jeżeli w celu zapewnienia całkowitego wyleczenia owrzodzeń wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, należy rozważyć zastosowanie dawkowania zalecanego w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wskazania lokalne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii oraz właściwego stosowania i przepisywania leków przeciwbakteryjnych.

#### *Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona i innych chorób przebiegających ze wzmożonym wydzielaniem kwasu solnego:*

Leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki Xotepic w dawce 40 mg). Następnie, w razie konieczności dawkę tę można zwiększyć lub zmniejszyć, w zależności od wyników badań wydzielania kwasu solnego w żołądku. Dawki dobowe większe niż 80 mg, należy podzielić i podać dwukrotnie w ciągu doby. Dopuszcza się okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg na dobę, ale powinna być ona stosowana tylko do czasu uzyskania odpowiedniego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Czas trwania leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych chorób przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do objawów klinicznych.

Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania jest generalnie dobrze udowodnione. Profil bezpieczeństwa długotrwałego stosowania pantoprazolu jest podobny do obserwowanego w krótkotrwałym leczeniu. Pantoprazol jest dobrze tolerowany.

U większości pacjentów ustąpienie objawów następuje szybko. W niektórych przypadkach przedłużenie terapii powyżej 8 tygodni może być korzystne ze względu na zapewnienie całkowitego wyleczenia.

#### **Specjalne grupy pacjentów**

##### *Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Nie należy jednak stosować dobowej dawki większej niż 40 mg pantoprazolu. Wyjątkiem od tej reguły jest terapia skojarzona w celu eradykacji *H. pylori*, podczas której pacjenci w podeszłym wieku powinni przyjmować zalecaną dawkę pantoprazolu (40 mg pantoprazolu 2 razy na dobę) przez 1 tydzień.

##### *Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

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

Pantoprazolu nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania pantoprazolu w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów.

#### *Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (1 tabletka 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pantoprazolu nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ obecnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pantoprazolu w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

### **Dzieci i młodzież**

#### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat*

Nie zaleca się stosowania pantoprazolu u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności jego działania w tej grupie pacjentów.

#### Sposób podawania

Tabletek Xotepic nie należy żuć ani rozgryzać. Należy je połykać w całości 1 godzinę przed posiłkiem, popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na pantoprazol, podstawione benzoimidazole lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub substancję wchodzącą w skład terapii skojarzonej.

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania pantoprazolu należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, leczenie pantoprazolem należy przerwać (patrz punkt 4.2).

#### *Leczenie skojarzone*

W przypadku stosowania leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę również informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego jednocześnie stosowanych leków.

#### *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. miana wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie pantoprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

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

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku, wymagającymi długotrwałego leczenia, pantoprazol, podobnie jak inne leki blokujące wydzielanie kwasu, może osłabiać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) ze względu na niedobór lub brak kwasu solnego w soku żołądkowym. Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia należy to uwzględnić u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> lub obciążonych czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

### *Długotrwała terapia*

W przypadku długotrwałej terapii, szczególnie gdy leczenie trwa ponad rok, pacjentów należy objąć 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. Podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku może wiązać się z niewielkim zwiększaniem ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, np. bakteriami *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

### *Hipomagnezemia*

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się 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 hipomagnezemię (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

### *Złamania kości*

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

### *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 pantoprazolu. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

### *Olej sojowy*

Produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową. Nie stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

### *Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych leków*

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie leków, których dostępność biologiczna zależy od pH w żołądku (np. niektóre azole przeciwgrzybiczne, jak ketokonazol, itraconazol, posakonazol i inne leki jak erlotynib).

### *Leki stosowane w terapii HIV (atazanawir)*

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

### *Przeciwwkrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)*

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano interakcji w trakcie jednoczesnego stosowania pantoprazolu z fenprokumonom lub warfaryną. Po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania stwierdzono zmiany wartości INR (International Normalized Ratio, międzynarodowy współczynnik znormalizowany). W związku z tym, u pacjentów leczonych lekami przeciwwkrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonom lub warfaryną), 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 pantoprazolu.

### *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 substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina, i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol 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. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie koliduje z zależnym od p-glikoproteiny wchłanianiem digoksyny.

Nie stwierdzono także interakcji z podawanymi jednocześnie środkami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

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 ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Pantoprazolu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### *Karmienie piersią*

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet. Dlatego też, decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać stosowanie pantoprazolu należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia pantoprazolem.

#### **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 mechanicznych ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (ang. ADRs - adverse drug reactions). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u około 1% pacjentów to biegunka i ból głowy.

W poniższej tabeli objawy niepożądane zostały 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela nr 1. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem pantoprazolu zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

| <b>Częstość występowania</b>           | <b>Często</b> | <b>Niezbyt często</b> | <b>Rzadko</b>   | <b>Bardzo rzadko</b>                           | <b>Nieznana</b> |
|--|---------------|-----------------------|---|--|-----------------|
| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> |               |                       |   |  |                 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     |               |                       | Agranulocytoza  | Małopłytkowość;<br>Leukopenia;<br>Pancytopenia |                 |
| Zaburzenia układu immunologicznego     |               |                       | Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny) |  |                 |

|                                      |                              |  |  |   |   |
|--------------------------------------|------------------------------|--|--|---|---|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania  |                              |  | Hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol);<br>Zmiany masy ciała |   | Hiponatremia<br>hipomagnezemia. [Patrz <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> (4.4)]<br>Hipokalcemia z towarzyszącą hipomagnezemią;<br>Hipokaliemia |
| Zaburzenia psychiczne                |                              | Zaburzenia snu   | Depresja (i nasilenie jej objawów)   | Dezorientacja (i nasilenie jej objawów) | Omamy;<br>Spłątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)                                      |
| Zaburzenia układu nerwowego          |                              | Ból głowy;<br>Zawroty głowy  | Zaburzenia smaku   |   | Parestezja  |
| Zaburzenia oka                       |                              |  | Zaburzenia widzenia/niewyraźne widzenie  |   |   |
| Zaburzenia żołądka i jelit           | Polipy dna żołądka (łagodne) | Biegunka;<br>Nudności/wymioty;<br>Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia;<br>Zaparcia;<br>Suchość w jamie ustnej;<br>Ból i dyskomfort w nadbrzuszu |  |   |   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych |                              | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -GT)   | Zwiększenie stężenia bilirubiny  |   | Uszkodzenia komórek wątroby;<br>Żółtaczką;<br>Niewydolność komórek wątroby  |

|   |  |   |  |  |   |
|---|--|---|--|--|---|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |  | Wysypka skórna/<br>wyprysk/wykwity skórne;<br>Świąd                         | Pokrzywka;<br>Obrzęk naczynioruchowy             |  | Zespół Stevensa–Johnsona;<br>Zespół Lyella;<br>Rumień wielopostaciowy;<br>Nadwrażliwość na światło;<br>Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4). |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  | Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4) | Bóle stawów;<br>Bóle mięśni                      |  | Skurcze mięśni w następstwie zaburzeń elektrolitowych   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |  |   |  |  | Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwym rozwinięciem w niewydolność nerek)  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            |  |   | Ginekomastia                                     |  |   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |  | Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie                                    | Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe |  |   |

#### 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, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania u ludzi nie są znane.

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, poza leczeniem objawowym i wspomagającym, brak właściwych zaleceń terapeutycznych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej.  
Kod ATC: A02B C02.

#### Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku przez specyficzną wpływ na komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka.

Pantoprazol jest przekształcany do czynnej postaci w kwaśnym środowisku kanalików śródkomórkowych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność enzymu  $H^+/K^+$ -zależnej ATP-azy, która odpowiada za końcowy etap syntezy kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego zależy od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów objawy choroby ustępują w ciągu 2 tygodni stosowania pantoprazolu. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptorów  $H_2$ , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego i tym samym prowadzi do wtórnego zwiększenia stężenia gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie stężenia gastryny jest odwracalne. Pantoprazol wiąże się z enzymem na poziomie receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Działanie leku jest takie samo po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Pod wpływem pantoprazolu dochodzi do zwiększenia stężenia gastryny na czczo. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków, wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. U pacjentów przyjmujących pantoprazol długotrwale, stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny obserwuje się w pojedynczych przypadkach. W konsekwencji, u niektórych pacjentów poddanych długotrwałej terapii można odnotować nieznaczne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (ECL) (ang. enterochromaffin-like cell) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak zgodnie z przeprowadzonymi dotychczas badaniami, powstawanie form przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka obserwowane w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3) jest u ludzi mało prawdopodobne, jeśli pantoprazol stosuje się przez okres do 1 roku.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

Zgodnie z wynikami badań na zwierzętach nie jest możliwe całkowite wyeliminowanie szkodliwego wpływu długotrwałej terapii pantoprazolem przez okres dłuższy niż jeden rok, na parametry określające czynność tarczycy oraz aktywność enzymów wątrobowych.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### *Farmakokinetyka ogólna*

Pantoprazol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego osiągając maksymalne stężenie w osoczu już po podaniu pojedynczej doustnej dawki 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi wynoszące około 2-3 µg/ml osiągane jest średnio po 2,5 godzinach po podaniu leku. Wartości te utrzymują się na niezmiennym poziomie po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg, a klirens około 0,1 l/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnioną eliminację leku. Ze względu na specyficzne wiązanie się pantoprazolu z pompą protonową w komórkach okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania leku (zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku).

Właściwości farmakokinetyczne pantoprazolu nie różnią się po podaniu jednorazowym i wielokrotnym. W zakresie dawek od 10 do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu ma charakter liniowy, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Pantoprazol wiąże się z białkami osocza w około 98%. Jest niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie. Produkt leczniczy wydalany jest głównie przez nerki (w około 80%) w postaci metabolitów, pozostała część wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem obecnym zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który wiąże się z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

#### *Biodostępność*

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

#### *Charakterystyka u pacjentów/szczególne grupy pacjentów*

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.

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). Podobnie jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko bardzo niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane za pomocą dializy. Okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), jednak jego wydalanie pozostaje szybkie i nie dochodzi do kumulacji pantoprazolu.

Mimo, iż u pacjentów z marskością wątroby (A i B według klasyfikacji *Child-Pugha*) okres półtrwania pantoprazolu wydłuża się do 7-9 godzin, a wartości AUC zwiększają się 5-7-krotnie, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się nieznacznie, zaledwie 1,5-krotnie w porównaniu z wartościami u osób zdrowych.

Obserwowano nieznaczny wzrost wartości AUC oraz  $C_{max}$  u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak różnice te nie były klinicznie istotne.

#### *Dzieci*

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki pantoprazolu 20 mg lub 40 mg, dzieciom w wieku 5-16 lat wartości AUC i  $C_{max}$  były w zakresie odpowiadającym wartościom uzyskanym u dorosłych. Podanie dożylnie pojedynczej dawki pantoprazolu w ilości 0,8 do 1,6 mg/kg mc. dzieciom w wieku 2-16 lat, nie wykazało związku pomiędzy klirensem pantoprazolu i wiekiem lub masą ciała. Wartości AUC i objętości dystrybucji, były zgodne z danymi uzyskanymi u dorosłych.

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

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie stwierdzono istotnego zagrożenia dla ludzi.

W dwuletnim badaniu nad rakotwórczym wpływem pantoprazolu na szczury (co odpowiada leczeniu trwającemu całe życie każdego osobnika) stwierdzono nowotwory neuroendokrynne. Ponadto, w przedzłożeniu u szczurów uczestniczących w jednym z badań obserwowano brodawczaki płaskonabłonkowe. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został szczegółowo przeanalizowany. Na podstawie tych badań stwierdzono, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy, obserwowanych u szczurów w trakcie długotrwałego leczenia dużymi dawkami.

W trwających dwa lata badaniach na gryzoniach obserwowano zwiększoną liczbę guzów wątroby u szczurów (w jednym badaniu na szczurach) i samic myszy, które przypisywano znacznemu metabolizmowi pantoprazolu w wątrobie.

Nieznaczny wzrost liczby zmian nowotworowych tarczycy obserwowano w grupie szczurów, którym podawano najwyższe dawki leku (200 mg/kg mc.) w badaniu trwającym 2 lata. Występowanie tych nowotworów ma związek z zaburzeniami rozkładu tyroksyny, jakie mają miejsce w wątrobie szczura pod wpływem pantoprazolu. Dawki terapeutyczne stosowane u ludzi są małe, dlatego działania niepożądane pantoprazolu na tarczycę wydają się mało prawdopodobne.

W badaniach wpływu na reprodukcję zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawkę większą niż 5 mg/kg. W badaniach przedklinicznych nie znaleziono dowodów na zaburzenia płodności lub teratogeny wpływ pantoprazolu. Zdolność przenikania leku przez łożysko oceniano w badaniach na szczurach, stwierdzając jego nasilenie w miarę postępu ciąży. W konsekwencji, stężenie pantoprazolu u płodu wzrasta krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

W skład rdzenia wchodzi: mannitol, krospowidon, hydroksypropyloceluloza, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, magnezu stearynian.

W skład otoczki wchodzi: opadry AMB żółty 80W32009 [poliwinylowy alkohol częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E171), talk, żelaza tlenek żółty (E172), lak żółcieni chinolinowej (E104), lecytyna sojowa, guma ksantanowa].

W skład otoczki dojelitowej wchodzi: kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%, polisorbat 80, glicerolu monostearynian, trietylu cytrynian.

Tusz Opacode S-1-17860 (żelaza tlenek czarny, szelak, alkohol butylowy, glikol propylenowy, amonu wodorotlenek, alkohol izopropylowy).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

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

Blistry OPA/Al/PVC//Al zawierające 14 lub 28 tabletek w tekturowym pudełku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

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

14032

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

17.07.2007 r./25.06.2012 r.

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

16.03.2017 r.