

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noacid, 40 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 45,1 mg pantoprazolu sodowego półtorawodnego, co odpowiada 40 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

76,85 mg maltitolu i 0,69 mg lecytyny sojowej odolejonej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Żółte, owalne tabletki o długości 10,3 mm i średnicy 5,5 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej*

- Refluksowe zapalenie przełyku.

*Dorośli*

- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną przez *H. pylori*.

- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Zalecane dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej*

##### Refluksowe zapalenie przełyku

1 tabletki produktu leczniczego Noacid 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Noacid 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, zwykle zostaje osiągnięte w ciągu następnych czterech tygodni.

*Dorośli*

Eradykacja *H. pylori* w skojarzeniu z dwoma odpowiednimi antybiotykami

U pacjentów z owrzodzeniem żołądka i dwunastnicy oraz potwierdzoną obecnością *H. pylori*, eradykację bakterii powinno prowadzić się za pomocą leczenia skojarzonego. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne lokalne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii oraz właściwego stosowania i przepisywania leków przeciwbakteryjnych.

W zależności od rodzaju oporności zaleca się następujące schematy leczenia skojarzonego w celu eradykacji *H. pylori*:

- a) dwa razy na dobę po 1 tabletkę produktu leczniczego Noacid 40 mg  
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny  
+ dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny
- b) dwa razy na dobę po 1 tabletkę produktu leczniczego Noacid 40 mg  
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)  
+ dwa razy na dobę po 250 - 500 mg klarytromycyny
- c) dwa razy na dobę po 1 tabletkę produktu leczniczego Noacid 40 mg  
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny  
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)

W przypadku leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori*, drugą tabletkę produktu leczniczego Noacid 40 mg 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.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne, np. gdy w teście na *H. pylori* uzyskano ujemny wynik, zaleca się następujące dawkowanie produktu Noacid w monoterapii:

#### Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletkę produktu leczniczego Noacid 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Noacid 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 leczenie o następne 4 tygodnie.

#### Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletkę produktu leczniczego Noacid 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Noacid 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 leczenie 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 Noacid 40 mg).

Następnie dawka może zostać zwiększona lub zmniejszona w zależności od potrzeb, na podstawie wyników badań wydzielania soku żołądkowego. 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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (1 tabletkę 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Produktu leczniczego Noacid 40 mg 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 produktu leczniczego Noacid 40 mg w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Produktu leczniczego Noacid 40 mg 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 produktu leczniczego Noacid 40 mg w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Noacid 40 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Noacid 40 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

#### 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, olej sojowy 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).

##### *Leczenie skojarzone*

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

##### *Nowotwór żołądka*

Objawowa poprawa po pantoprazolu może maskować objawy nowotworu żołądka i opóźnić jego rozpoznanie.

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.

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

#### *Równoczesne podawanie z inhibitorami proteazy HIV*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takich jak atazanawir, z uwagi na istotne zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (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 B<sub>12</sub> oraz obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

#### *Długotrwała terapia*

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

#### *Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie*

Leczenie lekiem Noacid 40 mg może nieznacznie zwiększać ryzyko infekcji żołądkowo-jelitowych wywoływanych takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter* lub *C. difficile*.

#### *Hipomagnezemia*

Rzadko opisywano występowanie ciężkiej hipomagnezemii u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (IPP), takimi jak pantoprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. W hipomagnezemii mogą występować groźne objawy, takie jak zmęczenie, tężyzka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i arytmia komorowa, ale możliwy jest też podstępny początek takich zaburzeń i mogą one zostać przeoczone. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów z hipomagnezemią uzyskuje się poprawę po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których planowane jest dłuższe leczenie inhibitorami pompy protonowej lub u pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi mogącymi wywoływać hipomagnezemię (np. z diuretykami), lekarze powinni rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed włączeniem leczenia inhibitorem pompy protonowej a następnie okresowo w czasie leczenia.

#### *Złamania kości*

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli są stosowane w dużych dawkach i przez długie okresy czasu (> 1 rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w starszym wieku lub u osób z innymi uznanymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ten częściowo może zależeć od innych czynników ryzyka. Pacjenci zagrożeni ryzykiem osteoporozy powinni być traktowani zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej i powinni przyjmować odpowiednie ilości witaminy D i 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 produktu Noacid 40 mg. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie lekiem Noacid 40 mg 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.

#### *Lecytyna sojowa, odolejona*

Produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową, odolejoną. Nie stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję (patrz punkt 4.3).

#### *Produkt leczniczy zawiera maltitol*

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego leku.

#### *Produkt leczniczy zawiera sól*

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### *Produkty lecznicze, których farmakokinetyka cechuje się wchłanianiem zależnym od pH*

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie produktów leczniczych, których biodostępność w znaczącym stopniu zależy od pH w żołądku, np. niektóre azole przeciwgrzybiczne takie jak ketokonazol, intrakonazol, posakonazol i inne leki takie jak erlotynib.

#### *Inhibitory proteazy HIV*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takich jak atazanawir, z uwagi na istotne zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.4).

Jeśli jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy HIV i inhibitora pompy protonowej jest nieuniknione, zaleca się staranne monitorowanie kliniczne (np. kontrolę wiremii). Nie należy przekraczać dawki pantoprazolu 20 mg na dobę. Konieczna może być modyfikacja dawkowania inhibitora proteazy HIV.

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

Stosowanie pantoprazolu jednocześnie z warfaryną lub fenprokumonem nie miało wpływu na farmakokinetykę warfaryny bądź fenprokumonu, ani na INR. Były jednak doniesienia o zwiększeniu INR i wydłużeniu czasu protrombinowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie IPP i warfarynę lub fenprokumon. Zwiększenie INR i wydłużenie czasu protrombinowego może prowadzić do patologicznych krwawień a nawet zgonu. Pacjenci leczeni pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem mogą wymagać monitorowania pod kątem możliwego zwiększenia INR i wydłużenia czasu protrombinowego.

#### *Metotreksat*

Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek metotreksatu (np. 300 mg) i inhibitorów pompy protonowej opisywano zwiększone stężenia metotreksatu (np. 300 mg) u niektórych pacjentów. W związku z tym w sytuacjach, gdy stosuje się duże dawki metotreksatu, np. w nowotworach i łuszczycy, należy rozważyć czasowe odstawienie 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 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.

Nie można wykluczyć interakcji między pantoprazolem a innymi produktami leczniczymi lub substancjami metabolizowanymi przez ten sam układ enzymatyczny.

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 żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi 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.

Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19:

Inhibitory CYP2C19, takie jak fluwoksamina, mogą zwiększać układową ekspozycję na pantoprazol. Zmniejszenie dawki można rozważyć u pacjentów leczonych długotrwale dużymi dawkami pantoprazolu lub u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby.

Leki indukujące enzymy, wpływające na CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), mogą zmniejszać osoczowe stężenia leków z grupy inhibitorów pompy protonowej IPP metabolizowanych przez ten sam układ enzymatyczny.

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

### Ciąża

Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1 000 ciąż) wskazuje, że pantoprazol nie powoduje wad wrodzonych ani nie wykazuje toksycznego działania na płód/novorodka. Badania na zwierzętach wykazały jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności lepiej nie stosować leku Noacid 40 mg w czasie ciąży.

### Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Nie ma wystarczających danych na temat wydzielania pantoprazolu do mleka kobiecego, ale wydzielanie leku do mleka kobiecego było opisywane. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia karmionego piersią.

Dlatego też, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać się od stosowania produktu Noacid 40 mg biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Noacid 40 mg.

### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie uzyskano dowodów na upośledzenie płodności po zastosowaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pantoprazol 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 urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (*ang. ADRs - adverse drug reactions*). Poniższa tabela przedstawia zestawienie reakcji niepożądanych opisywanych po pantoprazolu, uszeregowanych 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 ( $< 1/10\ 000$ ), 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

Częstość występowania  Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Malopłytkowość Leukopenia Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol) Zmiany masy		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia <sup>(1)</sup> Hipokaliemia <sup>(1)</sup>

			ciała		
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		Parestezja
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka Nudności / wymioty Wzdęcia brzucha i gazy Zaparcia Suchość w jamie ustnej Ból i dyskomfort w nadbrzuszu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby; Żółtaczka; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna / Wyprysk / Wykwity skórne Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczyń naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4), Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcze mięśni <sup>(2)</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwym postępowaniem w kierunku niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		

<sup>1</sup> Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezemia (patrz punkt 4.4).

<sup>2</sup> 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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **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: Leki stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwasowością soku żołądkowego, Leki stosowane w chorobie wrzodowej i chorobie refluksowej, 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<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-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 osiągane jest 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 produkt jest podawany doustnie czy dożylnie.

### Działanie farmakodynamiczne

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 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.

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 neuroendokrynych.

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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie 2,5 godziny po podaniu i wynosi około 2-3 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

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

Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość pola pod krzywą (ang. AUC), maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Równoczesne przyjmowanie pokarmu może wpłynąć na opóźnienie działania leku.

#### 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.

#### *Szczególne populacje*

##### *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.

##### *Zaburzenia 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.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Child) 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.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenie maksymalne (ang.  $C_{max}$ ) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie istotne.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu dzieciom i młodzieży 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 i młodzieży w wieku 2-16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensem 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**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania 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 i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego leczenia dużej dawki. 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 badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, niższa średnia masa ciała, niższy średni przyrost masy ciała i zmniejszony wzrost kości) przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) odpowiadającej około 2-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upływie okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Zwiększoną śmiertelność obserwowano jedynie w przypadku młodych szczurów przed zakończeniem karmienia mlekiem matki (w wieku do 21 dni), które szacunkowo odpowiadają wiekiem niemowlętom w wieku do 2 lat. Znaczenie tej obserwacji dla populacji dzieci i młodzieży nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie okołoporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

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 tabletki*

Maltitol (E 965)

Krospowidon typ B

Karmeloza sodowa  
Sodu węglan bezwodny (E 500)  
Wapnia stearynian.

*Otoczka tabletki*

Alkohol poliwinylowy  
Talk (E 553b)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Lecytyna sojowa, odolejona (E 322)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Sodu węglan bezwodny (E 500)  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Trietylu cytrynian (E 1505).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy

Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

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

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium

Butelka HDPE z zamknięciem PP i środkiem pochłaniającym wilgoć.

### **Wielkości opakowań:**

7, 14, 28 tabletek dojelitowych (blistry)

7, 14, 28 tabletek dojelitowych (butelki z HDPE)

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.

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

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt  
Węgry

**8. NUMER(-Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14607

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

18.11.2021