

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IPP 40, 40 mg, tabletki dojelitowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*) w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

każda tabletki dojelitowa zawiera 2 mikrogramy barwnika azowego - czerwieni koszenilowej (E124).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe

Żółta, owalna tabletki powlekana o przybliżonych wymiarach 11,7 x 6,0 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt IPP 40 jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat w leczeniu:

- refluksowego zapalenia przełyku.

Produkt IPP 40 jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu:

- eradykacji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z wrzodami trawiennymi związanymi z zakażeniem *H. pylori*;
- leczenia choroby wrzodowej dwunastnicy lub żołądka;
- leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń przebiegających z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat*

#### Refluksowe zapalenie przełyku

Jedna tabletki produktu IPP 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek produktu IPP 40 na dobę), zwłaszcza przy braku reakcji na inne metody leczenia. Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku wymaga na ogół 4 tygodni stosowania leku. Jeśli okres ten nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zwykle w ciągu następnych 4 tygodni.

*Dorośli*

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

U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori* i chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy leczenie skojarzone powinno zapewnić eradykację bakterii. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia (np. wytyczne krajowe) dotyczące oporności bakterii i właściwego stosowania oraz przepisywania

leków przeciwbakteryjnych. W zależności od wrażliwości drobnoustroju zalecane są następujące schematy leczenia w celu eradykacji *H. pylori*:

- a) jedna tabletkę IPP 40 dwa razy na dobę  
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę  
+ 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę
- b) jedna tabletkę IPP 40 dwa razy na dobę  
+ 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) dwa razy na dobę  
+ 250 - 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę
- c) jedna tabletkę IPP 40 dwa razy na dobę  
+ 1000 mg amoksycyliny dwa razy na dobę  
+ 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) dwa razy na dobę

W leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *Helicobacter pylori*, drugą tabletkę produktu IPP 40 należy przyjmować na 1 godzinę przed kolacją. Leczenie skojarzone stosuje się zwykle przez 7 dni, z możliwością przedłużenia maksymalnie do dwóch tygodni. Jeśli wskazane jest dalsze stosowanie pantoprazolu w celu zapewnienia pełnego wyleczenia owrzodzeń, należy sięgnąć do schematów dawkowania w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne, tzn. jeśli u pacjenta nie wykazano obecności *H. pylori*, zalecane są następujące dawki produktu IPP 40 w monoterapii:

#### Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletkę produktu IPP 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek produktu IPP 40 na dobę), zwłaszcza przy braku reakcji na inne metody leczenia. Wyleczenie wrzodu żołądka wymaga na ogół 4 tygodni stosowania leku. Jeśli okres ten nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zwykle w ciągu następnych 4 tygodni.

#### Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletkę produktu IPP 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek produktu IPP 40 na dobę), zwłaszcza przy braku reakcji na inne metody leczenia. Wyleczenie wrzodu dwunastnicy wymaga na ogół 2 tygodni stosowania leku. Jeśli okres ten nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się w większości przypadków w ciągu następnych 2 tygodni.

#### Zespół Zollingera-Ellisona i inne zaburzenia przebiegające z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń przebiegających z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, dawkowanie można rozpocząć od dawki dobowej 80 mg (dwie tabletki produktu IPP 40).

Następnie dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć na podstawie oznaczeń kwasu solnego. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podzielić i podawać w postaci dwóch dawek na dobę. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg na dobę, ale nie dłużej niż jest to konieczne dla uzyskania odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego.

Czas leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń przebiegających z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do potrzeb klinicznych.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg na dobę (1 tabletkę zawierająca 20 mg pantoprazolu). Produktu IPP 40 nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż obecnie nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. Produktu IPP 40 nie wolno stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż obecnie nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci*

Nie zaleca się stosowania pantoprazolu u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

### Sposób stosowania

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych podczas leczenia pantoprazolem, zwłaszcza długotrwałego. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać podawanie leku (patrz punkt 4.2).

### Leczenie skojarzone

W razie stosowania terapii skojarzonej należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

### Nowotwór złośliwy żołądka

Leczenie pantoprazolem może maskować objawy nowotworu żołądka i opóźnić jego rozpoznanie. W razie wystąpienia alarmujących objawów (np. znacznego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów, niedokrwistości lub smolistych stolców) i podejrzenia lub stwierdzenia wrzodu żołądka, należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru choroby.

Jeśli mimo właściwego leczenia objawy utrzymują się, należy rozważyć dalszą diagnostykę.

### Jednoczesne stosowanie z inhibitorami proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu i inhibitorów proteazy HIV, których wchłanianie zależne jest od kwaśności (pH) soku żołądkowego (takich jak atazanawir), ze względu na znaczące zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi zaburzeniami przebiegającymi z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego wymagającymi długotrwałego leczenia, pantoprazol, podobnie jak wszystkie produkty lecznicze hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) na skutek hipo- lub achlorhydrii. Należy to brać pod uwagę u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> lub czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania podczas długotrwałego leczenia, lub w razie stwierdzenia klinicznych objawów niedoboru.

### Długotrwałe leczenie

Podczas długotrwałego leczenia, zwłaszcza jeśli trwa dłużej niż rok, należy regularnie kontrolować stan pacjentów.

### Zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez bakterie

Leczenie pantoprazolem może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* lub *C. difficile*.

Pantoprazol, tak jak wszystkie inhibitory pompy protonowej, może zwiększyć liczbę bakterii obecnych zwykle w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

### Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące (w większości przypadków przez rok), rzadko notowano występowanie ciężkiej hipomagnezemia. Może się ona manifestować ciężkimi objawami (takimi jak uczucie zmęczenia, tężyzka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca), które czasem pojawiają się niepostrzeżenie i które można przeoczyć. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) wyrównywała się po podaniu magnezu i przerwaniu stosowania inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną bądź produktami leczniczymi powodującymi hipomagnezemia (np. lekami moczopędnymi), lekarze powinni rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

### Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (ponad 1 rok) mogą umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub osób z innymi znanymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamań o 10-40%.

Przyczyną tego wzrostu mogą być w niektórych przypadkach inne czynniki ryzyka. Pacjentom zagrożonym osteoporozą należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a także podawać odpowiednie ilości witaminy D i wapnia.

### Podostra postać skórna toczenia 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 IPP 40. 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

Zwiększone stężenie chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. W celu uniknięcia tego działania należy przerwać leczenie pantoprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeśli po pomiarze wstępnym stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

### Produkt leczniczy IPP 40 zawiera barwnik oraz sól

Produkt leczniczy zawiera barwnik azowy czerwień koszenilową (E124), który może wywoływać reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę dojelitowej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Ze względu na znaczne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie innych produktów leczniczych, których biodostępność zależy od pH w żołądku, np. niektórych azolowych leków przeciwgrzybiczych (takich jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol) oraz innych produktów leczniczych, takich jak erlotynib.

### Inhibitory proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu i inhibitorów proteazy HIV, których wchłanianie zależne jest od kwaśności (pH) soku żołądkowego (takich jak atazanawir), ze względu na znaczące zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.4). Jeśli skojarzone stosowanie inhibitorów proteazy HIV i inhibitorów pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie przebiegu leczenia (np. miano wirusa). Nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg pantoprazolu. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora proteazy HIV.

### Leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Pantoprazol nie wpływał na parametry farmakokinetyczne jednocześnie stosowanej warfaryny lub fenprokumonu ani na wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Istnieją jednak doniesienia o zwiększeniu wartości INR i wydłużeniu czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej i warfarynę lub fenprokumon. Zwiększenie wartości obu parametrów może prowadzić do nieprawidłowych krwawień, a nawet zgonu. Dlatego u pacjentów leczonych pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem może być konieczne kontrolowanie, czy nie następuje zwiększenie wartości współczynnika INR i czasu protrombinowego.

### Metotreksat

Istnieją doniesienia, że jednoczesne stosowanie dużej dawki metotreksatu (np. 300 mg) i inhibitorów pompy protonowej zwiększa u niektórych pacjentów stężenie metotreksatu. Dlatego w sytuacjach, gdy stosuje się duże dawki metotreksatu (np. w leczeniu raka lub łuszczycy), może być konieczne rozważenie czasowego odstawienia pantoprazolu.

### Inne badania interakcji

Pantoprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja katalizowana przez izoenzym CYP2C19, a inną drogą przemiany jest utlenienie przy udziale izoenzymu CYP3A4.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji w badaniach z zastosowaniem innych produktów leczniczych metabolizowanych w tych samych procesach, takich jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne, zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol.

Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub związkami chemicznymi, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny.

Wyniki szeregu badań interakcji wykazały, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych, w którym udział bierze izoenzym CYP1A2 (tj. kofeina, teofilina), CYP2C9 (tj. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (tj. metoprolol), CYP2E1 (tj. etanol) ani nie zakłóca wchłaniania digoksyny związanego z aktywnością p-glikoproteiny.

Nie stwierdzono interakcji z podawanymi równocześnie lekami zobojętniającymi kwas solny.

Przeprowadzono również badania interakcji, w których podawano jednocześnie pantoprazol z niektórymi antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksycyliną). Nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie interakcji.

### Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19

Inhibitory CYP2C19, takie jak fluwoksamina, mogą zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na pantoprazol. U pacjentów otrzymujących pantoprazol przez długi czas i w dużych dawkach lub

u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć zmniejszenie jego dawki.

Produkty lecznicze, które indukują aktywność CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszyć stężenie w osoczu inhibitorów pompy protonowej, które są metabolizowane z udziałem tych enzymów.

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

##### Ciąża

Umiarkowane liczebnie dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży (300-1000 przypadków) nie wskazują, aby produkt IPP 40 wywoływał wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód i (lub) noworodka.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dla zachowania ostrożności najlepiej unikać stosowania produktu IPP 40 w czasie ciąży.

##### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że pantoprazol przenika do mleka matki. Istnieją doniesienia (choć niewystarczające) o przenikaniu pantoprazolu do mleka kobiecego. Dlatego przy podejmowaniu decyzji o przerwaniu karmienia piersią bądź o przerwaniu lub niepodjęciu leczenia produktem IPP 40 należy brać pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania produktu IPP 40 dla matki.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie dowiodły, aby pantoprazol zaburzał płodność (patrz punkt 5.3).

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

Produkt IPP 40 nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ocenia się, że u około 5% pacjentów leczonych pantoprazolem mogą wystąpić działania niepożądane. Poniższa tabela zamieszcza listę działań niepożądanych notowanych podczas leczenia pantoprazolem, uszeregowanych według częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Żadnemu z działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie można przypisać określonej częstości, dlatego zakwalifikowano je do grupy „częstość nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu notowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Małopłytkowość; leukopenia;	

				pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększenie stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol); zmiany masy ciała		Hiponatremia; hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia <sup>1</sup> ; Hipokaliemia <sup>1</sup>
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i jej zaostrzenie)	Dezorientacja (i jej zaostrzenie)	Omamy; splątanie (zwłaszcza u pacjentów predysponowanych, a także nasilenie objawów już istniejących)
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy; zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; nudności/wymioty; uczucie rozpierania w jamie brzusznej i wzdęcie; zaparcie; suchość w jamie ustnej; ból brzucha i uczucie dyskomfortu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie miąższu wątroby; żółtaczką; niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/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

					mi (zespół DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; bóle mięśni		Skurcze mięśni <sup>2</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (które może postępować do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, uczucie zmęczenia i złe samopoczucie	Zwiększona temperatura ciała; obrzęki obwodowe		

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

<sup>2</sup> Skurcze mięśni na skutek 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

Objawy przedawkowania u ludzi nie są znane.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie w ciągu 2 minut były dobrze tolerowane.

Ze względu na znaczne wiązanie pantoprazolu z białkami osocza, tylko bardzo niewielkie ilości pantoprazolu można usunąć metodą dializy.

W razie przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia nie można zalecić żadnego szczególnego postępowania poza leczeniem objawowym i podtrzymującym.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach wydzielania soku żołądkowego, inhibitory pompy protonowej.

Kod ATC: A02BC02

#### Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku przez swoiste hamowanie aktywności pomp protonowych w komórkach okładzinowych żołądka.

Pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje enzym  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPazę, biorący udział w ostatnim etapie wytwarzania kwasu



solnego w żołądku. Hamowanie to jest zależne od dawki i obejmuje zarówno podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów uzyskuje się w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora  $H_2$ , stosowanie pantoprazolu powoduje zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej i proporcjonalnie do tego zwiększenie wydzielania gastryny. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem poza poziomem receptora komórkowego, może hamować wydzielanie kwasu solnego niezależnie od pobudzenia przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

#### Działania farmakodynamiczne

Stężenie gastryny na czczo zwiększa się pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania stężenie to w większości przypadków nie przekracza górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny przeważnie podwaja się. Tylko w pojedynczych przypadkach występuje nadmierne zwiększenie wydzielania gastryny. W związku z tym, podczas długotrwałego leczenia pantoprazolem w nielicznych przypadkach obserwuje się niewielkie do umiarkowanego zwiększenie ilości swoistych komórek wewnątrzwydzielniczych (ECL) w żołądku (rozrost prosty lub gruczolakowaty). Jak wynika jednak z dotychczasowych badań, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka stwierdzanych w oświadczeniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3) nie zostało zaobserwowane u ludzi.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badanie 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.

Jak wynika z badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu długotrwałego leczenia pantoprazolem (dłuższego niż 1 rok) na parametry czynności hormonalnej tarczycy.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga już po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg. Średnio po upływie około 2,5 godziny po podaniu uzyskuje się maksymalne stężenia w surowicy, wynoszące około 2 do 3  $\mu\text{g/ml}$ . Wartości te pozostają stałe po wielokrotnym podawaniu.

Farmakokinetyka pantoprazolu nie zmienia się po podaniu pojedynczej dawki lub dawek wielokrotnych. W zakresie dawek od 10 mg do 80 mg kinetyka osoczowa pantoprazolu ma charakter liniowy zarówno pod podaniem doustnym, jak i dożylnym.

Bezwzględna biodostępność leku w postaci tabletek wynosi około 77%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wartość AUC, maksymalne stężenie w surowicy i tym samym na biodostępność. Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa jedynie opóźnienie działania leku.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Pantoprazol jest prawie wyłącznie metabolizowany w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przy udziale izoenzymu CYP2C19, po której następuje sprzęganie z kwasem siarkowym. Innym procesem metabolicznym jest utlenienie z udziałem izoenzymu CYP3A4.

#### Eliminacja/wydalanie

Końcowy okres półtrwania wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Opisano kilka

przypadków opóźnionej eliminacji. Ze względu na swoiste wiązanie pantoprazolu z pompą protonową w komórkach okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowaniem wydzielania kwasu solnego).

Wydalenie nerkowe stanowi główną (około 80%) drogę eliminacji metabolitów pantoprazolu; pozostała część wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężony z kwasem siarkowym. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) jest niewiele dłuższy od okresu półtrwania pantoprazolu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z wolnym metabolizmem*

Około 3% Europejczyków nie posiada czynnego enzymu CYP2C19 i należy do grupy tzw. wolno metabolizującej. U takich osób metabolizm pantoprazolu katalizuje prawdopodobnie głównie izoenzym CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu była około sześciokrotnie większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z prawidłową aktywnością CYP2C19 (szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było zwiększone o około 60%. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się zmniejszenia dawki pantoprazolu dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów poddawanych dializie). Okres półtrwania pantoprazolu u tych pacjentów jest krótki, podobnie jak u osób zdrowych. Jedynie niewielkie ilości pantoprazolu usuwane są metodą dializy. Wprawdzie okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2 do 3 godzin), ale wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku w organizmie.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby (klasy A i B według Childa) okres półtrwania wydłużał się od 7 do 9 godzin, a wartości AUC zwiększały się 5 do 7 razy, jednak maksymalne stężenie w surowicy zwiększało się tylko nieznacznie (1,5-krotnie) w porównaniu z osobami zdrowymi.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC i  $C_{max}$  u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi nie ma również znaczenia klinicznego.

#### *Dzieci i młodzież*

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat wartości AUC i  $C_{max}$  znajdowały się w zakresie odpowiadającym wartościom u osób dorosłych. Po dożylnym podaniu pojedynczych dawek 0,8 lub 1,6 mg/kg mc. pantoprazolu dzieciom w wieku od 2 do 16 lat nie stwierdzono istotnego związku między klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała dziecka. Wartość AUC i objętość dystrybucji odpowiadały wynikom uzyskanym u dorosłych.

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

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

W trwających 2 lata badaniach działania rakotwórczego u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto stwierdzono obecność brodawczaków płaskonabłonkowych w przedżołądku szczurów. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka pod wpływem podstawionych benzoimidazoli był dokładnie badany, co pozwala na sformułowanie wniosku, że jest to reakcja wtórna na masywne zwiększenie stężenia gastryny w surowicy, które występuje u szczurów podczas długotrwałego stosowania dużych dawek leku. W trwających dwa lata badaniach u gryzoni obserwowano zwiększoną liczbę guzów wątroby u szczurów i u samic myszy. Zinterpretowano to jako skutek dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

Nieznaczne zwiększenie częstości zmian nowotworowych w tarczycy obserwowano w grupie szczurów otrzymujących największą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg mc.). Występowanie tych nowotworów wiąże się ze zmianami rozpadu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawka lecznicza u człowieka jest mała, nie oczekuje się działań niepożądanych dotyczących tarczycy.

W badaniu dotyczącym reprodukcji u szczurów w okresie około-poporodowym, które miało na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, mniejsza średnia masa ciała, mniejszy 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 małej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu. Badania nie wykazały wpływu na płodność lub działania teratogennego. W badaniach u szczurów stwierdzono, że przenikanie leku przez łożysko zwiększa się w zaawansowanej ciąży. Z tego względu stężenie pantoprazolu u płodu zwiększa się na krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu węglan bezwodny  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Hyproloza (typ EXF)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Wapnia stearynian

*Otoczka:*

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 400  
Żółcień chinolinowa (E104)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Czerwień koszenilowa (E124)  
Metakrylowego kwasu i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Polisorbat 80  
Sodu laurylosiarczan  
Trietylu cytrynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu pojemnika z HDPE: 6 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blister z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1, 140, 168 tabletek.

Pojemnik z HDPE z polipropylenową zakrętką, zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku: 14, 28, 56, 98, 100, 105, 250, 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr 14219

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.12.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.10.2011 r.

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

06.01.2022 r.