

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol Aurovitas, 40 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa.

Żółta, owalna, obustronnie wypukła powlekana tabletki dojelitowa, gładka po obu stronach.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Pantoprazol Aurovitas jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w:

- leczeniu refluksowego zapalenia przełyku.

Pantoprazol Aurovitas jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- Eradykacji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów zakażonych *H. pylori*, z towarzyszącym owrzodzeniem.
- Leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.
- Leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

##### Refluksowe zapalenie przełyku

Jedna tabletki dojelitowa produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas, 40 mg na dobę.

W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Pantoprazol Aurovitas, 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W leczeniu refluksowego zapalenia przełyku wymagany jest przeważnie czterotygodniowy okres terapii. Jeśli okres leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych czterech tygodni.

##### *Pacjenci dorośli*

##### Eradykacja *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z dwoma antybiotykami

U pacjentów z *H. pylori* z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, wyeliminowanie bakterii można uzyskać w wyniku 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) Pantoprazol Aurovitas, 40 mg, tabletki dojelitowe dwa razy po 1 tabletkę na dobę  
+ amoksylicyna w dawce 1000 mg dwa razy na dobę  
+ klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę.

b) Pantoprazol Aurovitas, 40 mg, tabletki dojelitowe dwa razy po 1 tabletkę na dobę  
+ metronidazol w dawce 400-500 mg dwa razy na dobę (lub 500 mg tynidazolu)  
+ klarytromycyna w dawce 250-500 mg dwa razy na dobę.

c) Pantoprazol Aurovitas, 40 mg, tabletki dojelitowe dwa razy po 1 tabletkę na dobę  
+ amoksylicyna w dawce 1000 mg dwa razy na dobę  
+ metronidazol w dawce 400-500 mg dwa razy na dobę (lub 500 mg tynidazolu).

W leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *Helicobacter pylori*, drugą tabletkę produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas, 40 mg należy przyjmować na jedną godzinę przed wieczornym posiłkiem. Leczenie skojarzone powinno trwać przez 7 dni i może być przedłużone na kolejne 7 dni do całkowitego czasu trwania leczenia to jest do 2 tygodni. Jeżeli wskazane jest dalsze podawanie pantoprazolu dla zapewnienia wygojenia się owrzodzenia, należy wziąć pod uwagę zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu owrzodzenia żołądka i dwunastnicy.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne, to jest wtedy, gdy w teście na *Helicobacter pylori* uzyskano ujemny wynik, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas w monoterapii:

#### Choroba wrzodowa żołądka

Jedna tabletki dojelitowa produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas, 40 mg na dobę.

W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas, 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W leczeniu choroby wrzodowej żołądka wymagany jest przeważnie czterotygodniowy okres leczenia. Jeśli okres leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych czterech tygodni.

#### Choroba wrzodowa dwunastnicy

Jedna tabletki dojelitowa produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas, 40 mg na dobę.

W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas, 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Owrzodzenia dwunastnicy na ogół goją się w ciągu dwóch tygodni. Jeśli okres dwutygodniowego leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w prawie wszystkich przypadkach w ciągu kolejnych dwóch tygodni.

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

W długoterminowym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg pantoprazolu (2 tabletki produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas, 40 mg). Dawkę tę można następnie zwiększać lub zmniejszać, w zależności od potrzeb, w oparciu o pomiar wydzielania kwasu solnego w żołądku. Przy dawkach dobowych większych niż 80 mg, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest czasowe zwiększenie dawki do ponad 160 mg, ale nie należy jej stosować dłużej, niż wymaga tego uzyskanie odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego. Czas trwania leczenia w zespole Zollingera-Ellisona i innych stanach chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowywany do potrzeb klinicznych.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg pantoprazolu (1 tabletką pantoprazolu o mocy 20 mg) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno stosować produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z powodu braku dostępnych obecnie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Pantoprazol Aurovitas w leczeniu skojarzonym u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie wolno stosować produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Pantoprazol Aurovitas w leczeniu skojarzonym u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pantoprazol Aurovitas u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności są ograniczone w tej grupie wiekowej.

#### *Sposób podawania*

Podanie doustne.

Tabletek dojelitowych nie należy żuć ani rozgryzać, należy je przyjmować na godzinę przed posiłkiem, połykając w całości i 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, podczas leczenia pantoprazolem, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania leku. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać podawanie leku (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 odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. W przypadku obecności jakichkolwiek objawów alarmowych (np. znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, krwawe wymioty, niedokrwistość lub smoliste stolce) i gdy istnieje podejrzenie choroby wrzodowej żołądka lub występuje choroba wrzodowa, należy wykluczyć nowotwór złośliwy.

*Należy rozważyć wykonanie dalszych badań, jeśli objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego*

leczenia.

#### *Jednoczesne stosowanie z inhibitorami proteazy wirusa HIV*

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie pantoprazolu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak atazanawir gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak i inne wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) na skutek zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego lub bezkwaśności. Należy to uwzględnić, jeśli wystąpią objawy kliniczne lub w trakcie długotrwałego leczenia pantoprazolem u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> lub obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania.

#### *Leczenie długoterminowe*

W leczeniu długoterminowym zwłaszcza, jeśli trwa ono dłużej niż rok, pacjenci powinni być poddani regularnym badaniom lekarskim.

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

Stosowanie produktu Pantoprazol Aurovitas może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażenia układu pokarmowego, takimi bakteriami jak: *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium 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 rzadkie przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak: zmęczenie, ciężka, męczliwość, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) 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 produktami leczniczymi mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

#### *Złamanie 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 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 Pantoprazol Aurovitas. 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 neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie [nazwa produktu] 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.

### **Substancje pomocnicze**

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

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

### *Produkty lecznicze, których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH*

Ze względu na intensywne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie produktów leczniczych dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku np. niektóre azole przeciwgrzybicze, takie jak: ketokonazol, itraconazol, pozakonazol oraz inne produkty lecznicze, takie jak erlotynib.

### *Inhibitory proteazy wirusa HIV*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak atazanawir, gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.4).

Jeśli konieczne jest jednoczesne podanie inhibitorów proteazy wirusa HIV z inhibitorem pompy protonowej zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (np. miano wirusa). Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitorów proteazy wirusa HIV.

### *Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn (fenprokumon lub warfaryna)*

Równoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonem nie miało wpływu na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu lub zmianę wartości INR (ang. international normalized ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jednakże odnotowano zwiększenie wartości INR oraz czasu protrombinowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej oraz warfarynę lub fenprokumon. Wzrost wartości INR oraz czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. U pacjentów leczonych jednocześnie pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem konieczne może być monitorowanie wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

### *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 metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 a inne szlaki metaboliczne obejmują utlenianie przez CYP3A4.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi w ten sam sposób, takimi jak: karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina oraz doustne środki

antykonieczne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol.

Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub związkami metabolizowanymi przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

Wyniki z szeroko prowadzonych badań interakcji pokazują, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnej metabolizowanej przez CYP1A2 (tj. kofeina, teofilina), CYP2C9 (tj. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (tj. metoprolol), CYP2E1 (tj. etanol) lub nie wchodzi w interakcje z p-glikoproteinami związanymi z wchłanianiem digoksyny.

Nie stwierdzono również interakcji z przyjmowanymi jednocześnie środkami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

Badania nad interakcjami wskazują również na brak znaczących interakcji klinicznych podczas podawania pantoprazolu z poszczególnymi antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina).

#### *Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19*

Inhibitory cytochromu CYP2C19 takie jak fluwoksamina mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na pantoprazol. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów leczonych długotrwale dużymi dawkami pantoprazolu lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Induktory enzymów cytochromu CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać w osoczu stężenie inhibitorów pompy protonowej, metabolizowanych przez te układy enzymatyczne.

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

### Ciąża

Umiarkowana ilość danych u kobiet w ciąży (pomiędzy 300-1000 kobiet w ciąży) nie wskazuje, aby produkt Pantoprazol Aurovitas powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód i noworodka. W badaniach na zwierzętach stwierdzono szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu Pantoprazol Aurovitas w trakcie ciąży.

### Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że pantoprazol przenika do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego, jednak istnieją doniesienia o takim przenikaniu. Dlatego też przy podejmowaniu decyzji o przerwaniu karmienia piersią albo przerwaniu/wstrzymaniu się od leczenia pantoprazolem należy rozważyć korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem Pantoprazol Aurovitas dla matki.

### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono zaburzenia płodności po podaniu 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Jeśli taka sytuacja wystąpi, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane.

Poniższa tabela obejmuje listę działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia pantoprazolem, uporządkowanych wg następującej klasyfikacji 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, nie ma możliwości zastosowania częstości występowania działań niepożądanych i dlatego są one wymienione z „nieznaną” częstością.

W zakresie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono ze zmniejszającą ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane podczas stosowania pantoprazolu obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

<b>Częstość</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	Trombocytopenia; Leukopenia, Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększenie stężenia lipidów we krwi (triglicerydy, cholesterol); Zmiany masy		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia <sup>(1)</sup> ; Hipokaliemia <sup>(1)</sup>
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie nasilenia objawów)	Dezorientacja (i wszystkie nasilenia objawów)	Omamy; Splątanie (zwłaszcza u pacjentów z predyspozycjami, jak również wszystkie nasilenia tych objawów w przypadku wcześniejszego ich występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje

Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia lub zamazane widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; Nudności lub wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w nadbrzuszu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -glutamylotranspeptydaz)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby; Żółtaczka; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka lub egzantema lub wykwit; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4). Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Ból stawów; Ból mięśni		Skurcz mięśni <sup>(2)</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephritis, TIN) (z możliwością doprowadzenia do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		



Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie, złe samopoczucie	Zwiększenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		
---	--	---	---	--	--

- 1) Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezarii (patrz punkt 4.4)
- 2) Skurcz 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**

Objawy przedawkowania u ludzi nie są znane.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie przez ponad 2 minuty były dobrze tolerowane.

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami osocza pantoprazol nie ulega łatwo dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, nie ma specyficznych zaleceń dotyczących leczenia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej. Kod ATC: A02BC02

##### Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzny wpływ na pompy protonowe w komórkach okładzinowych.

Pantoprazol ulega przekształceniu do postaci czynnej w kwaśnym środowisku, w świetle kanałików komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność enzymu  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień hamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów objawy choroby ustępują w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora  $H_2$ , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej oraz wtórne zwiększenie wydzielania gastryny, w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem poza poziomem receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę i gastrynę). Skutek jest taki sam, niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie, czy dożylnie.

##### Działanie farmakodynamiczne

Stężenie gastryny na czczo ulega zwiększeniu pod wpływem pantoprazolu. W czasie krótkotrwałego stosowania w większości przypadków stężenie to nie przekracza 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 występowało u ludzi.

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.

Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych na zwierzętach, w przypadku długotrwałego leczenia pantoprazolem, dłużej niż 1 rok, nie można całkowicie wykluczyć wpływu leku na parametry określające czynność gruczołu tarczowego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu nawet po podaniu pojedynczej dawki doustnej 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie po 2,5 godzinach od podania leku i osiąga wartości około 2-3 µg/ml i wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu. Nie ma różnic w farmakokinetyce leku po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawki. W zakresie dawek od 10 do 80 mg, kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Stwierdzono, że całkowita biodostępność pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie w surowicy krwi, a tym samym na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może jedynie spowodować opóźnienie działania leku.

### Dystrybucja

Pantoprazol wiąże się z białkami osocza 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, inny szlak metaboliczny to utlenianie przez CYP3A4.

### Wydalenie

Okres półtrwania dla końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Opisano kilka przypadków osób z opóźnieniem eliminacji. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania fazy eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu solnego).

Metabolity pantoprazolu są wydalane głównie 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) jest nieznacznie dłuższy od okresu półtrwania pantoprazolu.

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### *Pacjenci słabo metabolizujący*

U około 3% populacji europejskiej brak jest funkcjonalnego enzymu CYP2C19; są to osoby wolno metabolizujące. U tych pacjentów metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu było około 6 razy większe u pacjentów wolno metabolizujących niż u pacjentów posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (szybko metabolizujących). Średnie stężenia w osoczu były zwiększone o około 60%. Te ustalenia nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów dializowanych). Podobnie jak w przypadku osób zdrowych, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko bardzo małe ilości pantoprazolu są usuwane metodą dializy. Wprawdzie okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2 do 3 godzin), jednak wydalanie następuje nadal szybko i nie dochodzi do kumulacji leku.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Mimo tego, że u chorych z marskością wątroby (klasa A i B według Child-Pugh) okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartość AUC zwiększa się 5-7-krotnie, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5-krotnie w porównaniu do osób zdrowych.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC oraz  $C_{max}$  u ochotników w wieku podeszłym w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku również nie ma znaczenia klinicznego.

#### *Dzieci i młodzież*

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku od 5 do 16 lat, AUC i  $C_{max}$  mieściły się w zakresie odpowiadającym wartościom u dorosłych.

Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała pantoprazolu dzieciom w wieku od 2 do 16 lat, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy usuwaniem 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, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwających dwa lata badaniach rakotwórczości u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto stwierdzono rozwój brodawczaków płaskonabłonkowych w przedżołądku szczurów. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka poprzez udział podstawionych benzoimidazoli został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do bardzo dużego zwiększenia stężenia gastryny w surowicy krwi, występującego u szczurów podczas długotrwałego podawania dużych dawek pantoprazolu. W trwających dwa lata badaniach na gryzoniach obserwowano zwiększoną ilość guzów wątroby u szczurów i samic myszy, co zinterpretowano jako wynik bardzo szybkiego wątrobowego metabolizmu pantoprazolu.

W grupie szczurów otrzymującej największą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Obecność tych nowotworów wynika ze zmian w procesie rozpadu tyroksyny w wątrobie szczurów wywołanych przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie należy spodziewać się działań

niepożądanych dotyczących 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.

Nie wykazano zaburzeń płodności lub działania teratogennego pantoprazolu. Stwierdzono, że przenikanie pantoprazolu przez łożysko u szczurów zwiększa się wraz z zaawansowaniem ciąży. W wyniku tego, stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone na krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Sodu węglan

Mannitol

Krospowidon (typ B)

Hydroksypropyloceluloza

Wapnia stearynian

*Otoczka:*

Hypromelozę

Żelaza tlenek żółty (E172)

Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1) dyspersja 30%

Sodu laurylosiarczan

Polisorbat 80

Trietylu cytrynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Ten produkt nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

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

Blister Poliamid/Aluminium/PVC-Aluminium w pudełku tekturowym oraz biały, nieprzejrysty,

okrągły pojemnik HDPE z białym, polipropylenowym, nieprzezroczystym zamknięciem.

Wielkości opakowań:

Blister: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100 i 500 tabletek dojelitowych.

Butelka HDPE: 14, 28, 56, 60, 98, 100 i 500 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lok.27  
01-909 Warszawa

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

Pozwolenie nr: 22223

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2014-12-12

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2019-06-19

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

2022-06-30