

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantogen 20 mg, 20 mg, tabletki dojelitowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera 20 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtora wodnego).

Substancja pomocnicza o znanym efekcie działania:

Jedna tabletki dojelitowa zawiera 19,06 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa

Tabletki powlekana, podłużna koloru żółtego do brunatnożółtego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

*Dorośli i młodzież od 12. roku życia*

Objawowa choroba refluksowa przełyku

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

*Dorośli*

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy indukowanym przez nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grup ryzyka, wymagających ciągłego podawania tych leków (patrz punkt. 4.4).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka

Dorośli i młodzież od 12. roku życia

Objawowa choroba refluksowa przełyku

Zalecane dawkowanie doustne, to jedna tabletki dojelitowa Pantogen 20 mg na dobę. Złagodzenie objawów następuje zwykle w ciągu 2-4 tygodni. Jeśli nie jest to wystarczające, złagodzenie objawów uzyskuje się w ciągu kolejnych 4 tygodni. Po uzyskaniu ustąpienia objawów nawroty można kontrolować stosując schemat „na żądanie”, czyli 20 mg pantoprazolu raz na dobę, przyjmując jedną tabletkę w razie konieczności. Jeśli podawaniem leku „na żądanie” nie można uzyskać zadowalającej kontroli objawów, można rozważyć przejście na leczenie w sposób ciągły.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Przy długotrwałym leczeniu zaleca się dawkę podtrzymującą 1 tabletkę dojelitową Pantogen 20mg na dobę, zwiększając ją do 40 mg, jeśli dojdzie do nawrotu. Do stosowania w takich przypadkach dostępny

jest Pantogen 40 mg. Po opanowaniu nawrotu choroby dawkę można ponownie zmniejszyć do 20 mg pantoprazolu na dobę.

#### *Dorośli*

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grup ryzyka, wymagających ciągłego podawania leków z tej grupy.

Zalecane dawka doustna to jedna tabletkowa Pantogen 20 mg na dobę.

#### Szczególne populacje

##### *Populacja pediatryczna poniżej 12. roku życia*

Leku Pantogen 20 mg nie należy stosować u dzieci poniżej 12. roku życia ze względu na ograniczone dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

##### *Niewydolność wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 20 mg pantoprazolu na dobę (patrz punkt 4.4).

##### *Niewydolność nerek*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać. Należy je połykać w całości na godzinę przed posiłkiem i popijać niewielką ilością wody.

### **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**

##### *Niewydolność wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy podczas (zwłaszcza długotrwałego) leczenia pantoprazolem regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych leczenie produktem Pantogen 20 mg należy przerwać (patrz punkt 4.2).

##### *Stosowanie jednocześnie z NLPZ*

Stosowanie produktu Pantogen 20 mg jako metody zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) powinno być ograniczone do pacjentów z grup podwyższonego ryzyka rozwoju powikłań żołądkowo-jelitowych, a wymagających ciągłego podawania NLPZ-ów. Stopień ryzyka należy oceniać indywidualnie, biorąc pod uwagę takie kryteria, jak np. podeszły wiek (>65 lat), choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie albo krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie.

##### *Nowotwór żołądka*

Działanie objawowe pantoprazolu może maskować objawy choroby nowotworowej żołądka i może opóźnić diagnozę. Przy obecności którekolwiek spośród objawów alarmowych (np. niezamierzona

utrata wagi ciała, nawracające wymioty, ból przy przełykaniu, wymioty krwią, niedokrwistość, smoliste stolce) i przy obecności lub podejrzeniu owrzodzenia żołądka należy wykluczyć chorobę nowotworową.

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

#### *Stosowanie jednocześnie z inhibitorami proteazy HIV*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, dla których wchłanianie jest zależne od pH soku żołądkowego, takimi jak atazanawir, ze względu na znaczne zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.5).

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

Pantogen 20 mg, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) ze względu na wywoływanie hipo- lub achlorhydrii. Przy długotrwałym leczeniu należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zasobami tej witaminy w organizmie i u osób ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> oraz w przypadku zauważenia odpowiednich objawów klinicznych.

#### *Długotrwałe leczenie*

Przy długotrwałym leczeniu, zwłaszcza dłuższym niż rok, pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą.

#### *Zakażenia przewodu pokarmowego wywoływane przez bakterie*

Stosowanie pantoprazolu może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie takie jak *Salmonella*, *Campylobacter* czy *C.difficile*.

Można przypuszczać, że pantoprazol, podobnie jak wszystkie inhibitory pompy protonowej (IPP) zwiększa liczbę bakterii występujących zwykle w przewodzie pokarmowym.

#### *Hipomagnezemia*

Obserwowano ciężkie hipomagnezemie u pacjentów leczonych IPP, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemu, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, jednakże mogą mieć utajony początek, który może zostać przeoczony. U najbardziej dotkniętych pacjentów, hipomagnezemia może ulec poprawie po zaprzestaniu stosowania IPP oraz leczeniu uzupełniającym magnezem.

U pacjentów, u których planowane jest przewlekłe stosowanie IPP lub jednoczesne stosowanie z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami) należy rozważyć pomiar poziomu magnezu w osoczu przed rozpoczęciem stosowania IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.

#### *Zwiększone ryzyko złamań*

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie gdy stosowane są długotrwałe (>1 rok) w wysokich dawkach, mogą umiarkowanie zwiększać ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w razie współistnienia innych uznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że IPP mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10 – 40%. Część tego wzrostu może być spowodowana innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z grupy ryzyka powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz otrzymywać odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

#### *Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)*

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane w bardzo rzadkich przypadkach z wystąpieniem podostrej postaci skórnej tocznia rumieniowatego (SCLE - ang. subacute cutaneous lupus erythematosus). W przypadku wystąpienia zmian, zwłaszcza na powierzchniach skóry narażonej na promieniowanie słoneczne i jeżeli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, który powinien rozważyć przerwanie stosowania omeprazolu.

Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE przy stosowaniu z innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### *Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych*

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może wpływać na wynik badania w kierunku guzów neuroendokrynych. W celu uniknięcia takiego zakłócenia należy przerwać leczenie omeprazolem na przynajmniej 5 dni przed pomiarem CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli poziom CgA i gastryny nie powróci do poziomu wyjściowego po początkowym pomiarze, należy powtórzyć pomiar po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorem pompy protonowej.

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, czyli lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

Z uwagi na silne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego pantoprazol może zaburzać wchłanianie innych 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 i inne leki, takie jak erlotinib.

#### Inhibitory proteazy wirusa HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania 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 inhibitora proteazy wirusa HIV.

#### Przeciwwzakrzepowe pochodne kumaryny y (fenprokumon lub warfaryna)

Równoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonom 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 fenprokumonom konieczne może być monitorowanie wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

#### Metotreksat

Zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie metotreksatu w dużej dawce (np. 300 mg) oraz inhibitorów pompy protonowej powodowało zwiększenie stężenia metotreksatu u niektórych pacjentów. Stąd w warunkach, w których metotreksat jest stosowany w wysokich dawkach, na przykład w raku i łuszczycy, może być niezbędne rozważenie czasowego wycofania pantoprazolu.

#### *Inne badania interakcji*

Pantoprazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, natomiast inne szlaki metaboliczne obejmują oksydację przez CYP3A4.

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi, które również są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego, np. z karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina

i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały istotnych klinicznie interakcji.

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

Wyniki całego szeregu badań interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (takich jak kofeina, teofilina), CYP2C9 (takich jak piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (takich jak metoprolol), CYP2E1 (takich jak etanol) ani nie ma wpływu na związane z glikoproteina p wchłanianie digoksyny.

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

Przeprowadzono również badania interakcji, w których pantoprazol podawano jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksycyliną). Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji.

#### 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 pantoprazol 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 pantoprazolu w trakcie ciąży.

### Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego, jednak istnieją doniesienia o takim przenikaniu. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego też należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać się od stosowania pantoprazolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia 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 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 maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u około 1% pacjentów to: biegunka i ból głowy.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane opisywane podczas stosowania pantoprazolu, uszeregowane według następującej klasyfikacji częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość występowania niemożliwa do oszacowania 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 działania niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

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

<b>Częstość występowania Klasyfikacja narządów i układów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			Agranulocytoza	Trombocytopenia; Leukopenia Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększone stężenia lipidów (trójglicerydów, cholesterolu); zmiany wagi ciała		Hiponatremia Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia w skojarzeniu z hipomagnezemią; Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie przypadki pogorszenia)	Zaburzenia orientacji (i wszystkie przypadki pogorszenia)	Halucynacje; splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych jak również nasilenie się tych objawów w przypadkach ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy; zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/ nieostre widzenie		Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy trawieńcowe (łagodne)	Biegunka; nudności/ wymioty; wzdęcie brzucha i gazy; zaparcia; suchość w ustach; bóle i dyskomfort brzucha			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (transaminazy, GGTP)	Wzrost stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątrobowych; żółtaczką: niewydolność komórek wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/ osutka/ wykwity skórne; świąd skóry	Pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; zespół Lyella; rumień wielopostaciowy; podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4); nadwrażliwość na światło
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; bóle mięśni		Skurcze mięśni w następstwie zakłóceń elektrolitowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwością progresji do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Wzrost temperatury ciała; obrzęki obwodowe		

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych



Al. Jerozolimskie 181C  
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 przez 2 minuty były dobrze tolerowane.  
Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i podtrzymującym, brak właściwych zaleceń terapeutycznych.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej  
Kod ATC: AO2BC02

##### 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 przekształcany jest do postaci czynnej i hamuje aktywność H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągnięte jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Wydzielanie gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową 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 lek 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 (ang. enterochromaffin-like cell) 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 leczenie pantoprazolem trwa ponad rok, zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

W trakcie terapii lekami zmniejszającymi wydzielanie soku żołądkowego, w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu, wzrasta poziom gastryny w surowicy. Wzrasta również poziom CgA z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Zwiększony poziom CgA może powodować zakłócenia wyników badań dla guzów neuroendokrynnych.

Dostępne dane wskazują, że leczenie inhibitorem pompy protonowej należy przerwać na 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem CgA. Pozwala to na powrót poziomu CgA, który może być fałszywie podwyższony po leczeniu inhibitorami pompy protonowej do poziomu wyjściowego

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest już po podaniu pojedynczej dawki 20 mg doustnie. Na ogół maksymalne stężenie w osoczu, rzędu 1-1,5 µg/ml osiągnęte jest w 2,0 h – 2,5 h po podaniu. Wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym.

Farmakokinetyka nie zmienia się po pojedynczym i wielokrotnym podaniu. W zakresie dawek od 10 do 80 mg, kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym jak i dożylnym.

Całkowita biodostępność substancji czynnej w postaci tabletek wynosi ok. 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na AUC, maksymalne stężenie w surowicy, a zatem i na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie posiłku może jedynie wpłynąć na opóźnienie działania leku.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Substancja jest metabolizowana niemal wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z następczym sprzężeniem z siarczanem, inny szlak metaboliczny polega na oksydacji przez CYP3A4.

### Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 1 godziny zaś klirens wynosi około 0,1 l/h/kg. W kilku przypadkach obserwowano opóźnione wydalanie. Ze względu na swoiste wiązanie pantoprazolu z pompą protonową komórek okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowaniem wydzielania kwasu).

Podstawową drogą eliminacji metabolitów pantoprazolu (ok. 80%) jest wydalanie przez nerki. Reszta jest wydalana z kałem. Podstawowym metabolitem, zarówno w osoczu jak i w moczu jest demetylopantoprazol sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu – ok. 1,5 godziny, jest niewiele dłuższy niż pantoprazolu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci słabo metabolizujący*

Około 3% populacji europejskiej nie ma funkcjonalnego enzymu CYP2C19, są to tak zwane osoby słabo metabolizujące. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest katalizowany prawdopodobnie głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnie pole pod krzywą osoczowego stężenia w czasie było około 6 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (osoby intensywnie metabolizujące). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były zwiększone o około 60%. Te obserwacje nie mają znaczenia dla dawkowania pantoprazolu.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Podawanie pantoprazolu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (w tym chorym dializowanym) nie wymaga modyfikacji dawkowania. Podobnie jak u zdrowych ochotników okres półtrwania pantoprazolu jest w tej grupie krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu można usunąć za pomocą dializy. Choć okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 h), wydalanie jest także szybkie i z tego względu nie dochodzi do kumulacji.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Chociaż u pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B wg. Childa) okres półtrwania wydłuża się do 3-6 godzin, a wartość AUC wzrastała 3-5-krotnie, maksymalne stężenie w osoczu wzrastało w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami jedynie nieznacznie – 1,3 raza.

### *Osoby w podeszłym wieku*

U ochotników w podeszłym wieku obserwowano nieznaczne zwiększenie AUC i  $C_{max}$  w porównaniu z młodszymi badanymi. Różnice te nie były klinicznie istotne.

### *Dzieci i młodzież*

Po podawaniu pojedynczych doustnych dawek pantoprazolu 20 lub 40 mg u dzieci w wieku 5-16 lat wartości AUC i  $C_{max}$  mieściły się w zakresie odpowiednich wartości u dorosłych.

Po podawaniu pojedynczych dożylnych dawek pantoprazolu 0,8 lub 1,6 mg/kg u dzieci w wieku 2-16 lat nie stwierdzano istotnego związku między klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub wagą ciała. AUC i objętość dystrybucji były zgodne z wynikami uzyskiwanymi u dorosłych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W dwuletnich badaniach rakotwórczości u szczurów, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto, w przedniej części żołądka szczurów stwierdzono brodawczaki płaskonabłonkowe. Mechanizm wpływu pochodnych benzoimidazolu na tworzenie się rakowiaków żołądka był szczegółowo badany i pozwala na wyciągnięcie wniosku, że jest to reakcja wtórna na znaczne zwiększenie stężenia gastryny w osoczu, do jakiego dochodzi u szczurów otrzymujących przez długi czas duże dawki leku. W dwuletnich badaniach na gryzoniach obserwowano wzrost liczby guzów wątroby u szczurów oraz u samic myszy. Zwiększenie to zinterpretowano, jako skutek dużego tempa metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W grupie szczurów otrzymujących największe (200 mg/kg) dawki leku obserwowano niewielki wzrost liczby zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów związane jest z wywołanymi przez pantoprazol zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczura. Ponieważ lecznicze dawki pantoprazolu u człowieka są małe, nie oczekuje się szkodliwych działań w obrębie gruczołu tarczowego.

W badaniach reprodukcji u zwierząt objawy niewielkiego toksycznego wpływu na płód obserwowano przy dawkach przekraczających 5 mg/kg. Badania nie dostarczyły żadnych dowodów na zaburzenia płodności lub działanie teratogenne.

Badano przechodzenie pantoprazolu przez łożysko u szczurów i wykazano, że zwiększa się ono wraz z zaawansowaniem ciąży. Dlatego stężenie pantoprazolu u płodu wzrasta na krótko przed urodzeniem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

*Otoczka barwna* (Opadry II85F32081 Yellow)  
Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Lak glinowy żółcieni chinolinowej (E 104)

*Otoczka dojelitowa*  
Sodu laurylosiarczan  
Polisorbat 80  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer Trietylu cytrynian  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

Butelka HDPE: 36 miesięcy  
Blister Aluminium/Aluminium: 30 miesięcy.

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

Butelka HDPE: Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu..  
Blister Aluminium/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

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

Biała butelka HDPE z zakrętką LDPE zawierającą środek pochłaniający wilgoć.  
Blister Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowych pudełkach.

7 tabletek dojelitowych  
14 tabletek dojelitowych  
15 tabletek dojelitowych  
28 tabletek dojelitowych  
30 tabletek dojelitowych  
50 tabletek dojelitowych  
56 tabletek dojelitowych  
60 tabletek dojelitowych  
100 tabletek dojelitowych  
250 tabletek dojelitowych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

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

TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.  
C/ de Sant Martí, 75-97, 08107  
Martorelles (Barcelona), Hiszpania

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

16211

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

09.12.2009

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantogen 40 mg, 40 mg, tabletki dojelitowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna, tabletkowa dojelitowa zawiera 40mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtora wodnego).

Substancja pomocnicza o znanym efekcie działania:

Jedna tabletkowa dojelitowa zawiera 38,12 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkowa dojelitowa

Tabletkowa powlekana, podłużna koloru bladożółtego do brunatnożółtego

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

*Dorośli i młodzież od 12. roku życia*

- Refluksowe zapalenie przełyku

*Dorośli*

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

- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

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

### 4.3 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka

*Dorośli i młodzież od 12. roku życia*

Refluksowe zapalenie przełyku

1 tabletkowa Pantogen raz na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek Pantogen dziennie), szczególnie, jeśli nie ma odpowiedzi na inne leki. W refluksowym zapaleniu przełyku wymagany jest zwykle okres 4 tygodni leczenia. Jeśli to nie wystarczy, wyleczenie uzyskuje się zwykle w ciągu następnych 4 tygodni.

*Dorośli*

Eradykacja *H. pylori* w połączeniu z 2 odpowiednimi antybiotykami

U pacjentów z owrzodzeniami żołądka i dwunastnicy i dodatnim wynikiem badania w kierunku *H. pylori* należy uzyskać eradykację tej bakterii przy pomocy terapii skojarzonej. Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii i właściwego stosowania i zapisywania leków przeciwbakteryjnych. W zależności od schematu oporności do eradykacji *H. pylori* można zalecić następujące połączenia lekowe:

- a) 1 tabletkę pantoprazolu 2 razy dziennie  
+ 100 mg amoksyliny 2 razy dziennie  
+ 500 mg klarytromycyny 2 razy dziennie
- b) 1 tabletkę pantoprazolu 2 razy dziennie  
+ 400-500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) 2 razy dziennie  
+ 250-500 mg klarytromycyny 2 razy dziennie
- c) 1 tabletkę pantoprazolu 2 razy dziennie  
+ 1000 mg amoksyliny 2 razy dziennie  
+ 400-500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu) 2 razy dziennie

W terapii skojarzonej w celu eradykacji H. pylori drugą tabletkę pantoprazolu należy przyjmować na godzinę przed wieczornym posiłkiem. Generalnie terapię skojarzoną stosuje się przez 7 dni i można ją przedłużyć na kolejne 7 dni, tak aby długość całej terapii wyniosła maksymalnie 2 tygodnie. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, aby mieć pewność wyleczenia owrzodzenia, należy przestrzegać zaleceń dawkowania w owrzodzeniach dwunastnicy i żołądka.

Jeśli nie ma opcji leczenia skojarzonego, np. jeśli pacjent ma ujemny wynik badania w kierunku H. pylori, monoterapię pantoprazolem należy prowadzić według następujących wytycznych:

#### Leczenie owrzodzenia żołądka

1 tabletkę Pantogen na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek pantoprazolu dziennie), szczególnie, jeśli nie ma odpowiedzi na inne leki. W owrzodzeniu żołądka wymagany jest zwykle okres 4 tygodni leczenia. Jeśli to nie wystarczy, wyleczenie uzyskuje się zwykle w ciągu następnych 4 tygodni.

#### Leczenie owrzodzenia dwunastnicy

1 tabletkę Pantogen na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można podwoić (zwiększyć do 2 tabletek pantoprazolu dziennie), szczególnie, jeśli nie ma odpowiedzi na inne leki. Owrzodzenie dwunastnicy goi się zwykle w ciągu 2 tygodni. Jeśli 2-tygodniowy okres leczenia jest niewystarczający, w większości przypadków wyleczenie uzyskuje się w ciągu następnych 2 tygodni.

#### Zespół Zollingera-Ellisona i inne schorzenia przebiegające z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku.

W długoterminowym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona i innych schorzeń przebiegających z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku, pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki Pantogen 40 mg). Następnie dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć w zależności od potrzeby, kierując się pomiarami wydzielania kwasu żołądkowego. W przypadku dawki powyżej 80 mg na dobę, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Dopuszcza się czasowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg, ale nie powinno być stosowane dłużej niż to konieczne do odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu.

Czas trwania leczenia w przypadku zespołu Zollingera-Ellisona i innych schorzeń przebiegających z patologicznie zwiększonym wydzielaniem żołądkowym nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do potrzeb klinicznych.

#### Szczególne populacje

##### *Dzieci poniżej 12. roku życia*

Pantoprazol nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 12. roku życia ze względu na ograniczone dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

##### *Niewydolność wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 20 mg pantoprazolu (1 tabletkę 20 mg pantoprazolu) na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie wolno stosować pantoprazolu w leczeniu skojarzonym w celu

eradykacji *H. pylori*, gdyż obecnie nie ma danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa pantoprazolu w terapii skojarzonej u tych chorych (patrz punkt 4.4).

#### *Niewydolność nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek nie wolno stosować pantoprazolu w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori*, ponieważ obecnie brak danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania pantoprazolu 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).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać. Należy je połykać w całości na godzinę przed posiłkiem i popijać niewielką ilością wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### *Niewydolność wątroby*

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

#### *Terapia skojarzona*

W przypadku terapii skojarzonej, należy wziąć pod uwagę charakterystyki produktu leczniczego wszystkich produktów leczniczych składających się na tę terapię.

#### *Nowotwór żołądka*

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. Przy obecności którekolwiek spośród objawów alarmowych (np. niezamierzona utrata wagi ciała, nawracające wymioty, ból przy przełykaniu, wymioty krwią, niedokrwistość, smoliste stolce) i przy obecności lub podejrzeniu wrzodu żołądka należy wykluczyć chorobę nowotworową, gdyż leczenie pantoprazolem może łagodzić objawy nowotworu a tym samym opóźnić rozpoznanie.

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

#### *Stosowanie jednocześnie z inhibitorami proteazy HIV*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, dla których wchłanianie jest zależne od pH soku żołądkowego, takimi jak atazanawir, ze względu na znaczne zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi schorzeniami przebiegającymi z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego, a wymagającymi długotrwałego leczenia, pantoprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) ze względu na wywoływanie hipo- lub achlorhydrii. Przy długotrwałym leczeniu należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zasobami tej witaminy w organizmie i u osób ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> oraz w przypadku zauważenia odpowiednich objawów klinicznych.



### *Długotrwałe leczenie*

Przy długotrwałym leczeniu, zwłaszcza dłuższym niż rok, pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą.

### *Zakażenia przewodu pokarmowego wywoływane przez bakterie*

Stosowanie leku Pantogen może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie takie jak *Salmonella*, *Campylobacter* czy *C. difficile*.

Można przypuszczać, że pantoprazol, podobnie jak wszystkie inhibitory pompy protonowej (IPP) zwiększa liczbę bakterii występujących zwykle w przewodzie pokarmowym.

### *Hipomagnezemia*

Obserwowano ciężkie hipomagnezemie u pacjentów leczonych IPP, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemu, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, jednakże mogą mieć utajony początek, który może zostać przeoczony. U najbardziej dotkniętych pacjentów, hipomagnezemia może ulec poprawie po zaprzestaniu stosowania IPP oraz leczeniu uzupełniającym magnezem.

U pacjentów, u których planowane jest przewlekłe stosowanie IPP lub jednoczesne stosowanie z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami) należy rozważyć pomiar poziomu magnezu w osoczu przed rozpoczęciem stosowania IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.

### *Zwiększone ryzyko złamań*

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie, gdy stosowane są długotrwałe (>1 rok) w wysokich dawkach, mogą umiarkowanie zwiększać ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w razie współistnienia innych uznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że IPP mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10 – 40%. Część tego wzrostu może być spowodowana innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z grupy ryzyka powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz otrzymywać odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

### *Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)*

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane w bardzo rzadkich przypadkach z wystąpieniem podostrej postaci skórnej tocznia rumieniowatego (SCLE - ang. subacute cutaneous lupus erythematosus). W przypadku wystąpienia zmian, zwłaszcza na powierzchniach skóry narażonej na promieniowanie słoneczne i jeżeli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, który powinien rozważyć przerwanie stosowania omeprazolu. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE przy stosowaniu z innymi inhibitorami pompy protonowej.

### *Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych*

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może wpływać na wynik badania w kierunku guzów neuroendokrynych. W celu uniknięcia takiego zakłócenia należy przerwać leczenie omeprazolem na przynajmniej 5 dni przed pomiarem CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli poziom CgA i gastryny nie powróci do poziomu wyjściowego po początkowym pomiarze, należy powtórzyć pomiar po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorem pompy protonowej.

### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, czyli lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

### Produkty lecznicze których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH

Z uwagi na silne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego pantoprazol zaburzać wchłanianie innych produktów leczniczych dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku np. niektóre azole przeciwgrzybicze, takich jak ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, jak również innych leków takich jak erlotinib).

### Inhibitory proteazy wirusa HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania 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 inhibitora proteazy wirusa HIV.

### Przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (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

Zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie metotreksatu w dużej dawce (np. 300 mg) oraz inhibitorów pompy protonowej powodowało zwiększenie stężenia metotreksatu u niektórych pacjentów. Stąd w warunkach, w których metotreksat jest stosowany w wysokich dawkach, na przykład w raku i łuszczycy, może być niezbędne rozważenie czasowego wycofania pantoprazolu.

### Inne badania interakcji

Pantoprazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, natomiast inne szlaki metaboliczne obejmują oksydację przez CYP3A4.

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi, które również są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego, np. z karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały istotnych klinicznie interakcji.

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

Wyniki całego szeregu badań interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (takich jak kofeina, teofilina), CYP2C9 (takich jak piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (takich jak metoprolol), CYP2E1 (takich jak etanol) ani nie ma wpływu na związane z glikoproteiną p wchłanianie digoksyny.

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

Przeprowadzono również badania interakcji, w których pantoprazol podawano jednocześnie z odpowiednimi z antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksycyliną). Nie stwierdzono występowania klinicznie istotnych interakcji.

#### 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 pantoprazol 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 pantoprazolu w trakcie ciąży.

##### Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego, jednak istnieją doniesienia o takim przenikaniu. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego też należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać się od stosowania pantoprazolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono zaburzenia płodności po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3)..

#### **4.8 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 maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u około 1% pacjentów to: biegunka i ból głowy.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane opisywane podczas stosowania pantoprazolu, uszeregowane według następującej klasyfikacji częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość występowania niemożliwa do oszacowania 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 działania niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

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

<b>Częstość występowania</b> <b>Klasyfikacja narządów i układów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nienazana</b>
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			Agranulocytoza	Trombocytopenia; Leukopenia Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększone stężenia lipidów (trójglicerydów, cholesterolu); zmiany wagi ciała		Hiponatremia Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia w skojarzeniu z hipomagnezemią; Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie przypadki pogorszenia)	Zaburzenia orientacji (i wszystkie przypadki pogorszenia)	Halucynacje; splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych jak również nasilenie się tych objawów w przypadkach ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy; zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/ nieostre widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy trawieńcowe (łagodne)	Biegunka; nudności/ wymioty; wzdęcie brzucha i gazy; zaparcia; suchość w ustach; bóle i dyskomfort brzucha			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (transaminazy, GGTP)	Wzrost stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątrobowych; żółtaczka; niewydolność komórek wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/ osutka/ wykwity skórne; świąd skóry	Pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa- Johnsona; zespół Lyella; rumień wielopostaciowy; podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4); nadwrażliwość na światło
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; bóle mięśni		Skurcze mięśni w następstwie zakłóceń elektrolitowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwością progresji do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania		Osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Wzrost temperatury ciała; obrzęki obwodowe		

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

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 przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i podtrzymującym, brak właściwych zaleceń terapeutycznych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej  
Kod ATC: AO2BC02

#### 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 przekształcany jest do postaci czynnej i hamuje aktywność H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągnięte jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Wydzielanie gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową 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 lek 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 (ang. enterochromaffin-like cell) 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 leczenie pantoprazolem trwa ponad rok, zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

W trakcie terapii lekami zmniejszającymi wydzielanie soku żołądkowego, w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu, wzrasta poziom gastryny w surowicy. Wzrasta również poziom CgA z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Zwiększony poziom CgA może powodować zakłócenia wyników badań dla guzów neuroendokrynych.

Dostępne dane wskazują, że leczenie inhibitorem pompy protonowej należy przerwać na 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem CgA. Pozwala to na powrót poziomu CgA, który może być fałszywie podwyższony po leczeniu inhibitorami pompy protonowej do poziomu wyjściowego

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest już po podaniu pojedynczej dawki 40 mg doustnie. Przeciętnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 2-3 µg/ml i osiągnięte jest w 2,5 h po podaniu. Wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym.

Farmakokinetyka nie zmienia się po pojedynczym i wielokrotnym podaniu. W zakresie dawek od 10 do 80 mg, kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym jak

i dożylnym. Całkowita biodostępność substancji czynnej w postaci tabletek wynosi ok. 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na AUC, maksymalne stężenie w surowicy, a zatem i na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie posiłku może jedynie wpłynąć na opóźnienie działania leku.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Substancja jest metabolizowana niemal wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z następczym sprzężeniem z siarczanem, inny szlak metaboliczny polega na oksydacji przez CYP3A4.

#### Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 1 godziny zaś klirens wynosi około 0,1 l/h/kg. W kilku przypadkach obserwowano opóźnione wydalanie. Ze względu na swoiste wiązanie pantoprazolu z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowaniem wydzielania kwasu).

Podstawową drogą eliminacji metabolitów pantoprazolu (ok. 80%) jest wydalanie przez nerki. Reszta jest wydalana z kałem. Podstawowym metabolitem, zarówno w osoczu jak i w moczu jest demetylopantoprazol sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu – ok. 1,5 godziny, jest niewiele dłuższy niż pantoprazolu.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci słabo metabolizujący*

Około 3% populacji europejskiej nie ma funkcjonalnego enzymu CYP2C19, są to tak zwane osoby słabo metabolizujące. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest katalizowany prawdopodobnie głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnie pole pod krzywą osoczowego stężenia w czasie było około 6 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (osoby intensywnie metabolizujące). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były zwiększone o około 60%. Te obserwacje nie mają znaczenia dla dawkowania pantoprazolu.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Podawanie pantoprazolu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (w tym chorym dializowanym) nie wymaga modyfikacji dawkowania. Podobnie jak u zdrowych ochotników okres półtrwania pantoprazolu jest w tej grupie krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu można usunąć za pomocą dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 h), wydalanie jest także szybkie i z tego względu nie dochodzi do kumulacji.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Chociaż u pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B wg Childa) okres półtrwania wydłużał się do 7-9 godzin, a wartość AUC wzrastała 5-7-krotnie, maksymalne stężenie w osoczu wzrastało w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami jedynie nieznacznie – 1,5 raza.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U ochotników w podeszłym wieku AUC i C<sub>max</sub> są nieznacznie większe w porównaniu z młodszymi badanymi. Różnice te nie są jednak klinicznie istotne.

##### *Dzieci i młodzież*

Po podawaniu pojedynczych doustnych dawek pantoprazolu 20 lub 40 mg u dzieci w wieku 5-16 lat wartości AUC i C<sub>max</sub> mieściły się w zakresie odpowiednich wartości u dorosłych.

Po podawaniu pojedynczych dożylnych dawek pantoprazolu 0,8 lub 1,6 mg/kg u dzieci w wieku 2-16 lat nie stwierdzano istotnego związku między klirensem pantoprazolu a wiekiem lub wagą ciała. AUC i objętość dystrybucji były zgodne z wynikami uzyskiwanymi u dorosłych.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnich badaniach rakotwórczości u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto w jednym badaniu, w przedniej części żołądka szczurów stwierdzono brodawczaki płaskonabłonkowe. Mechanizm wpływu pochodnych benzoimidazolu na tworzenie się rakowiaków żołądka był szczegółowo badany i pozwala na wyciągnięcie wniosku, że jest to reakcja wtórna na znaczne zwiększenie stężenia gastryny w osoczu, do jakiego dochodzi u szczurów otrzymujących przez długi czas duże dawki leku. W dwuletnich badaniach na gryzoniach obserwowano wzrost liczby guzów wątroby u szczurów oraz u samic myszy. Zwiększenie to zinterpretowano jako skutek dużego tempa metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W grupie szczurów otrzymujących największe (200 mg/kg) dawki leku obserwowano niewielki wzrost liczby zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów związane jest z wywołanymi przez pantoprazol zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczura. Ponieważ lecznicze dawki pantoprazolu u człowieka są małe, nie oczekuje się szkodliwych działań w obrębie gruczołu tarczowego.

W badaniach reprodukcji u zwierząt objawy niewielkiego toksycznego wpływu na płód obserwowano przy dawkach przekraczających 5 mg/kg. Badania nie wykazały, by lek zaburzał płodność ani żeby wywierał działanie teratogenne.

Badano przechodzenie pantoprazolu przez łożysko u szczurów i wykazano, że zwiększa się ono wraz z zaawansowaniem ciąży. Dlatego stężenie pantoprazolu u płodu wzrasta na krótko przed urodzeniem.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidowa bezwodna  
Magnezu stearynian

*Otoczka barwna (OPADRY II 85F32097 Yellow):*

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

*Otoczka dojelitowa*

Sodu laurylosiarczan  
Polisorbat 80  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer  
Trietylu cytrynian  
Talk



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

Butelka HDPE: 36 miesięcy

Blister Aluminium/Aluminium: 36 miesięcy

## **6.7 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Butelka HDPE: Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Blister Aluminium/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

## **6.8 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biała butelka HDPE z zakrętką LDPE zawierającą środek pochłaniający wilgoć.

Blister Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowych pudełkach.

7 tabletek dojelitowych

14 tabletek dojelitowych

15 tabletek dojelitowych

28 tabletek dojelitowych

30 tabletek dojelitowych

50 tabletek dojelitowych

56 tabletek dojelitowych

60 tabletek dojelitowych

100 tabletek dojelitowych

250 tabletek dojelitowych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań

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

TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.

C/ de Sant Martí, 75-97, 08107

Martorelles (Barcelona), Hiszpania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16212

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

09.12.2009

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