

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

- sorbitol: 36 mg/tabletka dojelitowa

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Jasnobrązowożółta, owalna, obustronnie lekko wypukła tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza*

- Refluksowe zapalenie przełyku.

*Dorośli*

- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z antybiotykoterapią u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną obecnością *H. pylori*.
- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
- Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza*

##### Refluksowe zapalenie przełyku

1 tabletki dojelitowa produktu leczniczego Nolpaza na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu Nolpaza na dobę), szczególnie, gdy brak reakcji na inne leczenie. Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku następuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Jeżeli nie jest to wystarczające, wyleczenie następuje zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

*Dorośli*

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

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy z dodatnim wynikiem testu na obecność *H. pylori*, eradykacja bakterii jest przeprowadzana z zastosowaniem terapii skojarzonej. Należy brać pod uwagę oficjalne miejscowe wytyczne (np. krajowe zalecenia) dotyczące oporności bakteryjnej oraz doboru leków przeciwbakteryjnych.

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

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

W przypadku leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori* drugą tabletkę produktu leczniczego Nolpaza należy przyjąć 1 godzinę przed wieczornym posiłkiem. W większości przypadków terapia skojarzona powinna być stosowana przez 7 dni, ale czasami jest przedłużana o kolejne 7 dni, co daje całkowity czas trwania leczenia do 14 dni.

W celu upewnienia się, że choroba wrzodowa została wyleczona, zaleca się dalsze leczenie pantoprazolem uwzględniając zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

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

### Choroba wrzodowa żołądka

1 tabletkę produktu leczniczego Nolpaza na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Nolpaza na dobę), szczególnie, gdy nie było reakcji na inne leczenie. Wyleczenie wrzodów żołądka następuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Jeżeli nie jest to wystarczające, wyleczenie następuje zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni.

### Choroba wrzodowa dwunastnicy

1 tabletkę produktu leczniczego Nolpaza na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Nolpaza na dobę), szczególnie, gdy nie było reakcji na inne leczenie. Wyleczenie wrzodów żołądka następuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni. Jeżeli nie jest to wystarczające, wyleczenie w większości przypadków następuje w ciągu kolejnych 2 tygodni.

### Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe przebiegające z nadmiernym wydzielaniem kwasu

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, dawka początkowa wynosi 80 mg na dobę (2 tabletki dojelitowe produktu leczniczego Nolpaza 40 mg). Następnie, dawkowanie można zwiększyć lub zmniejszyć w zależności od potrzeby wykorzystując pomiary wydzielania kwasu żołądkowego jako miarodajny wskaźnik. W przypadku dawek większych niż 80 mg na dobę, dawkę taką należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Przejściowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg pantoprazolu jest możliwe, ale nie powinno być stosowane dłużej niż jest to konieczne do uzyskania odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu.

Czas trwania leczenia w przypadku zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do objawów klinicznych.

#### *Specjalne grupy pacjentów*

##### Pacjenci w wieku podeszłym

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

##### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (jedna tabletkę 20 mg pantoprazolu). Produktu leczniczego Nolpaza nie należy stosować w terapii skojarzonej w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Nolpaza nie należy stosować w terapii skojarzonej w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat*

Produkt leczniczy Nolpaza nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat z powodu ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej pacjentów.

##### Sposób podawania

Tabletek dojelitowych nie należy żuć ani kruszyć. Tabletki dojelitowe należy połknąć w całości popijając wodą 1 godzinę przed posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

##### Zaburzenia czynności wątroby

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

##### Terapia skojarzona

W terapii skojarzonej 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 wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata wagi, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe.

Jeśli objawy utrzymują się mimo prawidłowego leczenia, należy wykonać dalsze badania.

#### Równoczesne podawanie z inhibitorami 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 4.5).

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

U pacjentów z zespołem Zollinger-Ellisona i innymi stanami chorobowymi związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu wymagającymi długotrwałego leczenia, pantoprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wytwarzanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) w następstwie hipo- lub achlorhydrii. Należy to brać pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami organizmu lub czynnikami ryzyka zmniejszenia wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> w przypadku długotrwałego leczenia lub, gdy wystąpią szczególne objawy kliniczne.

#### Długotrwałe leczenie

W przypadku długotrwałego leczenia, zwłaszcza, dłuższego niż 1 rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

#### Bakteryjne zakażenia żołądkowo-jelitowe

Leczenie produktem leczniczym Nolpaza może prowadzić do niewielkiego wzrostu ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych, takimi bakteriami, jak *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

#### Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, rzadko odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, 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 lekami 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 tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu leczniczego Nolpaza. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Nolpaza 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.

#### Produkt leczniczy Nolpaza zawiera sorbitol i sól

Ten produkt leczniczy zawiera 36 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

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

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

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie innych produktów leczniczych, dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku, np. niektóre azole przeciwczybicze, jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i inne leki, jak erlotynib.

#### 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.

#### Przeciwwzkrzepowe 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

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie duże dawki metotreksatu (np. 300 mg) i inhibitory pompy protonowej obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Dlatego też w przypadku stosowania dużych dawek metotreksatu, np. w leczeniu raka lub łuszczycy, można rozważyć okresowe odstawienie pantoprazolu.

#### Inne badania interakcji

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem układu izoenzymów cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przy udziale CYP2C19, natomiast inne szlaki metaboliczne obejmują utlenianie z udziałem CYP3A4.

W badaniach interakcji z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne leki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazano klinicznie istotnych interakcji.

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

Wyniki szeregu badań interakcji wskazują, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych z udziałem CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) ani nie zmienia zależnego od p-glikoproteiny wchłaniania digoksyny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi kwas solny.

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

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

Inhibitory 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 Nolpaza 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 Nolpaza 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 lub czy przerwać/wstrzymać się od stosowania produktu Nolpaza 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których one wystąpią, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 5% pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania pantoprazolu, pogrupowane według częstości ich występowania:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nie można określić częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, dlatego wymienione są one jako „częstość nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu zgłaszane w czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

<b>Częstość występowania</b> <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Małopłytkowość; Leukopenia; Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemia i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydów, cholesterolu); Zmiana masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia <sup>1</sup> ; Hipokaliemia <sup>1</sup>
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i jej zaostrzenia)	Dezorientacja (i jej zaostrzenia)	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów wrażliwych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/		

			niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; Nudności/wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w jamie brzusznej			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (amino-transferaz, $\gamma$ -GT)	Zwiększone stężenie bilirubiny		Uszkodzenie hepatocytów; Żółtaczką; Niewydolność hepatocytów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/wyprysk/wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4); Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Kurcze mięśni <sup>2</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephropathy, TIN) (z możliwym rozwojem do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższona temperatura ciała; Obrzęk obwodowy		



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

<sup>2</sup> Kurcze 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

Nie są znane objawy przedawkowania u człowieka.

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

### Postępowanie po przedawkowaniu

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami pantoprazol trudno poddaje się dializie.

W razie przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające, brak szczególnych zaleceń dotyczących leczenia.

## **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 swoiste blokowanie pompy protonowej komórek okładzinowych.

W kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej, gdzie hamuje enzym H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPazę, tj. ostatni etap produkcji kwasu solnego w żołądku. Hamowanie to jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu. U większości pacjentów, ustąpienie objawów następuje w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H<sub>2</sub>, leczenie pantoprazolem zmniejsza kwaśność soku żołądkowego i tym samym zwiększa ilość gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie w stosunku do poziomu receptora komórki, substancja ta może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Działanie jest takie samo niezależnie czy produkt jest podawany doustnie, czy też 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 pojedynczych

przypadkach. W wyniku tego w rzadkich przypadkach podczas długotrwałego leczenia obserwowano małe do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. ECL) w żołądku (podobnie jak w rozroście gruczolakowatym). 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.

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 badaniami na zwierzętach w razie długotrwałego leczenia pantoprazolem, dłuższego niż rok, nie można całkowicie wykluczyć wpływu leku na parametry określające czynność gruczołu tarczowego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Pantoprazol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w surowicy występuje nawet po pojedynczej dawce doustnej, 40 mg. Średnio, maksymalne stężenie w surowicy wynosi 2-3 µg/ml po około 2,5 godziny po podaniu, zaś wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym.

Farmakokinetyka nie różni się po podaniu pojedynczej lub wielokrotnej dawki. W zakresie dawek od 10 mg do 80 mg, kinetyka osoczowa pantoprazolu jest liniowa zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Okazało się, że biodostępność bezwzględna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na AUC, maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może jedynie wpłynąć na opóźnienie wchłaniania leku.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzężaniem z siarczanem, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 godzinę, a klirens wynosi około 0,1/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie eliminacji. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) jest nieznacznie dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

### *Specjalne grupy pacjentów*

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedynie niewielka ilość pantoprazolu jest usuwana za pomocą dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2 do 3 godzin), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Chociaż dla pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B zgodnie z Child) okresy półtrwania wydłużają się od 7 do 9 h, zaś wartości AUC wzrastały 5-7 krotnie, to maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie o czynnik 1,5 w porównaniu ze zdrowymi osobnikami.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Niewielkie zwiększenie AUC i  $C_{max}$  u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie istotne.

#### Pacjenci słabo metabolizujący

U około 3% populacji europejskiej występuje brak aktywności enzymu CYP2C19; są to osoby słabo metabolizujące. W przypadku tych pacjentów metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole pod krzywą zależności stężenia pantoprazolu od czasu (AUC) było około 6 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z funkcjonującym enzymem CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie stężenie w surowicy zwiększało się o około 60%. Te dane nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku 5 do 16 lat wartość AUC i  $C_{max}$  odpowiadały danym uzyskanym u osób dorosłych.

Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg pantoprazolu dzieciom w wieku 2 do 16 lat nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała.

Wartość AUC i objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

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

Niekliniczne dane, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz genotoksyczności nie wskazują na istotne ryzyko dla ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy, występujących u szczurów podczas podawania pantoprazolu. W dwuletnich badaniach na gryzoniach zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

U szczurów, którym podawano najwyższą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg), zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki terapeutyczne u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, niższa średnia masa ciała, niższy średni przyrost masy ciała i zmniejszony wzrost kości) przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) odpowiadającej około 2-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji

parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upływie okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Zwiększoną śmiertelność obserwowano jedynie w przypadku młodych szczurów przed zakończeniem karmienia mlekiem matki (w wieku do 21 dni), które szacunkowo odpowiadają wiekiem niemowlętom w wieku do 2 lat. Znaczenie tej obserwacji dla populacji dzieci i młodzieży nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie okołoporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego leku. Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku przez łożysko w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Mannitol  
Krospowidon (typ A, typ B)  
Sodu węglan  
Sorbitol (E 420)  
Wapnia stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza  
Powidon (K 25)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Glikol propylenowy  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Sodu laurylosiarczan  
Polisorbat 80  
Makrogol 6000  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat  
Pojemnik HDPE: 3 miesiące po pierwszym otwarciu pojemnika

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Pojemnik: Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium), w tekturowym pudełku  
Opakowania: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 lub 140 tabletek  
dojelitowych

Pojemniki z HDPE z środkiem pochłaniającym wilgoć (dwutlenek krzemu) w zakrętce z  
polipropylenu z zabezpieczeniem umożliwiającym sprawdzenie czy opakowanie było naruszone przed  
sprzedażą

Opakowania: 100 lub 250 tabletek dojelitowych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 14135

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.10.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.02.2011 r.

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

20.10.2023