

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Panrazol, 40 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Eliptyczne, obustronnie wypukłe, ciemnożółte tabletki dojelitowe.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Panrazol 40 mg wskazany jest do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej w:

- refluksowe zapalenie przełyku.

Panrazol 40 mg wskazany jest do stosowania u dorosłych w:

- Eradykacji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami
- u pacjentów zakażonych *H. pylori*, z towarzyszącym owrzodzeniem. Chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy
- zespole Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież od 12 roku życia*

##### Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

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

*Dorośli*

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

U pacjentów z *H. pylori* z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, wyeliminowanie bakterii można uzyskać w wyniku leczenia skojarzonego. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne lokalne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii oraz właściwego stosowania i przepisywania leków przeciwbakteryjnych. W zależności od rodzaju oporności zaleca się następujące schematy leczenia skojarzonego w celu eradykacji *H. pylori*:

- a) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Panrazol 40 mg
  - + amoksycylina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę
  - + klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę.
- b) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Panrazol 40 mg
  - + metronidazol w dawce 400 – 500 mg dwa razy na dobę (lub tynidazol w dawce 500 mg)
  - + klarytromycyna w dawce 250 – 500 mg dwa razy na dobę.
- c) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Panrazol 40 mg
  - + amoksycylina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę
  - + metronidazol w dawce 400 – 500 mg dwa razy na dobę (lub tynidazol w dawce 500 mg).

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

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

#### Choroba wrzodowa żołądka

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

#### Choroba wrzodowa dwunastnicy

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

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

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

Czas trwania leczenia w zespole Zollingera-Ellisona i innych stanach chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowywany do potrzeb klinicznych.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg pantoprazolu (1 tabletkę 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno stosować produktu leczniczego Panrazol w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z powodu braku dostępnych obecnie danych dotyczących

skuteczności i bezpieczeństwa leku Panrazol w leczeniu skojarzonym u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Panrazol 40 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy rozgryzać ani kruszyć; tabletki należy połykać w całości, na jedną godzinę przed posiłkiem, popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Leczenie skojarzone

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

#### Nowotwór żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. W przypadku obecności jakichkolwiek objawów alarmowych (tj. znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, krwawe wymioty, niedokrwistość lub smoliste stolce) i gdy istnieje podejrzenie choroby wrzodowej żołądka lub występuje choroba wrzodowa, należy wykluczyć nowotwór złośliwy. Należy rozważyć wykonanie dalszych badań, jeśli objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

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 B12

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona i innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak i inne preparaty hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12

(cyjanokobalaminy) na skutek zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego lub bezkwaśności. Należy to uwzględnić, jeśli wystąpią objawy kliniczne lub w trakcie długotrwałego leczenia pantoprazolem u pacjentów z niedoborem witaminy B12 lub obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania.

#### Leczenie długoterminowe

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

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Leczenie pantoprazolem może powodować niewielki wzrost ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych bakteriami z rodziny *Salmonella* i *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

#### Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (IPP), takimi jak pantoprazol, przez co najmniej 3 miesiące a w większości przypadków przez rok, rzadko obserwowano ciężką hipomagnezemię. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemii, takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i arytmia komorowa, ale możliwe jest, że rozpoczną się one niepostrzeżenie i zostaną przeoczone. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U pacjentów z największym nasileniem hipomagnezemii (i hipomagnezemii związanej z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) zaprzestanie stosowania inhibitorów pompy protonowej oraz rozpoczęcie leczenia suplementacyjnego magnezem prowadziło do poprawy.

Personel medyczny powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed i okresowo w trakcie leczenia inhibitorami pompy protonowej u pacjentów stosujących długoterminową terapię lub jednocześnie przyjmujących inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne).

#### Złamania kości

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (powyżej 1 roku), może nieznacznie zwiększyć ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

#### Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

W związku z zastosowaniem pantoprazolu zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane z częstością występowania „nieznana”, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon (patrz punkt 4.8).

Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz ściśle monitorować ich pod kątem reakcji skórnych.

W przypadku pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast odstawić pantoprazol i rozważyć alternatywne leczenie.

#### Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLÉ)

Inhibitory pompy protonowej powiązane są w bardzo rzadkich przypadkach z SCLÉ. W przypadku wystąpienia zmian chorobowych, zwłaszcza na częściach ciała narażonych na działanie promieni słonecznych z towarzyszącymi bólami stawów, pacjent powinien natychmiast zgłosić się do lekarza lub wykwalifikowanego personelu medycznego. Należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Panrazol. Wystąpienie SCLÉ po leczeniu z inhibitorem pompy protonowej zwiększa ryzyko wystąpienia SCLÉ w trakcie leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem Panrazol na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Substancje pomocnicze:

#### Sód

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

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

Produkty lecznicze których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH. Ze względu na intensywne i długotrwałe hamowanie 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 przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i inne leki takie 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.

#### Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn (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

U niektórych pacjentów zaobserwowano, że równoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu (np. 300 mg) z inhibitorami pompy protonowej prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu, np. w chorobie nowotworowej lub łuszczycy należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania pantoprazolu.

#### Inne badania dotyczące interakcji

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

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi w ten sam sposób, takimi jak: karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol.

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

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

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

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

Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19

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

#### Wpływ na badania laboratoryjne

W niektórych badaniach przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (THC) stwierdzono wyniki fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących pantoprazol. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody badania w celu weryfikacji wyników dodatnich.

## **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, że pantoprazol przenika 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich sytuacjach pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane.

Poniższa tabela obejmuje listę działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia pantoprazolem, uszeregowanych wg następującej klasyfikacji częstości:

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 ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla wszystkich działań niepożądanych, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, nie ma możliwości zastosowania częstości występowania działań niepożądanych i dlatego są one wymienione jako częstość nieznana.

W zakresie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

<b>Częstość</b>	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Trombocytopenia, leukopenia,	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększenie stężenia lipidów we krwi (triglicerydy, cholesterol); zmiany masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), hipokalcemia <sup>(1)</sup> , hipokalemia <sup>(1)</sup>
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie nasilenia objawów)	Dezorientacja (i wszystkie nasilenia objawów)	Omamy; splątanie (zwłaszcza u pacjentów z predyspozycjami, jak również wszystkie nasilenia tych objawów)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje

Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/zamazane 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			mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -glutamylotransp	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby; żółtaczka; niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/osutka/ wykwit; świąd	Pokrzywka; obrzęk naczyńioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; zespół Lyella (TEN); wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS); rumień wielopostaciowy; nadwrażliwość na światło: podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Ból stawów; ból mięśni		Skurcze mięśni <sup>(2)</sup>



Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephritis, TIN) (z możliwością pogorszenia czynności nerek do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie, zmęczenie; złe samopoczucie	Zwiększenie temperatury ciała; obrzęki obwodowe		

1. Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezemii (patrz punkt 4.4)
2. Skurcze mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania u ludzi nie są znane.

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej. Kod ATC: A02BC02

#### Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego

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

#### Działanie farmakodynamiczne

Stężenie gastryny na czczo ulega zwiększeniu pod wpływem pantoprazolu. W czasie krótkotrwałego stosowania, w większości przypadków stężenie to nie przekracza górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu, jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w sporadycznych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak, zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy) czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), nie występowało u ludzi.

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

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 neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu nawet po podaniu pojedynczej doustnej dawki 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie po 2,5 godzinach od podania leku i osiąga wartości około 2-3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

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

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

#### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzężaniem z siarczanem, inny szlak metaboliczny to utlenianie przez CYP3A4.

### Eliminacja

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

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

### *Specjalne grupy pacjentów*

#### Pacjenci słabo metabolizujący

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała pantoprazolu dzieciom w wieku 2 – 16 lat, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy usuwaniem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

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

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie

ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwających 2 lata badaniach rakotwórczości u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto stwierdzono rozwój brodawczaków płaskonabłonkowych w przedżołądku szczurów. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka poprzez udział podstawionych benzoimidazoli został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do bardzo dużego zwiększenia stężenia gastryny w surowicy krwi, występującego u szczurów podczas długotrwałego podawania dużych dawek pantoprazolu.

W trwających 2 lata badaniach na gryzoniach obserwowano zwiększoną ilość guzów wątroby u szczurów i samic myszy, co zinterpretowano jako wynik bardzo szybkiego wątrobowego metabolizmu pantoprazolu.

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

W badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, niższa średnia masa ciała, niższy średni przyrost masy ciała i zmniejszony wzrost kości) przy ekspozycji (C<sub>max</sub>) odpowiadającej około 2-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upływie okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Zwiększoną śmiertelność obserwowano jedynie w przypadku młodych szczurów przed zakończeniem karmienia mlekiem matki (w wieku do 21 dni), które szacunkowo odpowiadają wiekiem niemowlętom w wieku do 2 lat. Znaczenie tej obserwacji dla populacji dzieci i młodzieży nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie okołoporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Mannitol

Sodu węglan

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy (Eudragit E PO)

Wapnia stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza 3cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Makrogol 400

Sodu laurylosiarczan

#### Otoczka dojelitowa:

Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu, dyspersja 30%  
Glikol propylenowy  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

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

Pojemnik: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.  
Blister: ten produkt nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik HDPE z pokrywką PP oraz środkiem pochłaniającym wilgoć  
Blister Aluminium/Aluminium

*Wielkości opakowań:*

Pojemniki: 30, 100, 250 tabletek

Blistry: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletek i 10 x 14 tabletek (opakowanie szpitalne)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

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

Pozwolenie nr 15451

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.04.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2013

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

14.12.2023 r.