

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ozzion, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 40 mg pantoprazolu (co odpowiada 45,150 mg półtorawodnej soli sodowej pantoprazolu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka dojelitowa zawiera 76,85 mg maltitolu oraz 0,690 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółta, owalna tabletka o wymiarach 10,3 x 5,5 mm..

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

- Refluksowe zapalenie przełyku.

Dorośli

- Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w połączeniu z odpowiednim leczeniem antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z współistniejącym zakażeniem *H. pylori*.
- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
- Zespół Zollingera i Ellisona i inne stany związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Refluksowe zapalenie przełyku

Jedna tabletka produktu leczniczego Ozzion, 40 mg raz na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć dwukrotnie (do 2 tabletek produktu leczniczego Ozzion, 40 mg na dobę), szczególnie gdy nie uzyskano odpowiedzi na inne leczenie. Zazwyczaj wymagany czas leczenia refluksowego zapalenia przełyku to 4 tygodnie. W przypadku gdy czas leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie zazwyczaj osiągane jest po kolejnych 4 tygodniach.

Dorośli

Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) z jednocześnie stosowanymi dwoma odpowiednimi antybiotykami

U pacjentów, u których stwierdzono zakażenie *Helicobacter pylori* współistniejące z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, zaleca się eradykację patogenu poprzez stosowanie leczenia skojarzonego. Należy uwzględnić oficjalne lokalne wytyczne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii i zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne. W zależności od rodzaju oporności w celu eradykacji *H.pylori* zaleca się następujące schematy leczenia:

- a) dwa razy na dobę jedna tabletka Ozzion w dawce 40 mg
+ dwa razy na dobę 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę 500 mg klarytromycyny
- b) dwa razy na dobę jedna tabletka Ozzion w dawce 40 mg
+ dwa razy na dobę 400 – 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)
+ dwa razy na dobę 250 – 500 mg klarytromycyny
- c) dwa razy na dobę jedna tabletka Ozzion w dawce 40 mg
+ dwa razy na dobę 1000 mg amoksycyliny
+ dwa razy na dobę 400 – 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)

W eradykacji zakażenia *H. pylori* z zastosowaniem leczenia skojarzonego drugą tabletkę produktu leczniczego Ozzion w dawce 40 mg należy przyjmować 1 godzinę przed wieczornym posiłkiem. Leczenie skojarzone należy prowadzić przez 7 dni i można je przedłużyć o kolejnych 7 dni, do łącznego czasu trwania leczenia do dwóch tygodni. Jeżeli w celu wyleczenia choroby wrzodowej wskazane jest dalsze stosowanie pantoprazolu, należy rozważyć zastosowanie dawek zalecanych do leczenia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest wskazane, np. ze względu na negatywny wynik testu na *H. pylori*, zalecane jest następujące dawkowanie produktu leczniczego Ozzion, tabletki 40 mg stosowanego w monoterapii:

Choroba wrzodowa żołądka

Jedna tabletka produktu leczniczego Ozzion w dawce 40 mg, na dobę. W indywidualnych przypadkach, szczególnie u pacjentów, którzy dotychczas nie reagowali na inne leczenie, dawkę można podwoić (tj. zwiększyć do dwóch tabletek produktu leczniczego Ozzion, 40 mg na dobę). Zazwyczaj wymagany czas leczenia wrzodów żołądka wynosi 4 tygodnie. Jeśli czas ten nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskiwane jest zazwyczaj po kolejnych 4 tygodniach.

Choroba wrzodowa dwunastnicy

Jedna tabletka Ozzion, 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach, szczególnie u pacjentów, którzy dotychczas nie reagowali na inne leczenie, dawkę można podwoić (tj. zwiększyć do dwóch tabletek produktu leczniczego Ozzion 40 mg na dobę). Czas leczenia owrzodzeń dwunastnicy wynosi na ogół 2 tygodnie. Jeśli czas ten nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskiwane jest zazwyczaj po kolejnych 2 tygodniach.

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

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera i Ellisona i innych schorzeń przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego zalecana dawka początkowa wynosi 80 mg (2 tabletki produktu leczniczego Ozzion w dawce 40 mg) na dobę. Następnie dawkę można zwiększać lub zmniejszać w zależności od wydzielania kwasu solnego. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę. Możliwe jest czasowe zwiększenie dawki powyżej 160 mg pantoprazolu na dobę, ale nie należy jej stosować dłużej niż jest to konieczne do uzyskania odpowiedniego zahamowania wydzielania kwasu.

Nie ma ograniczeń dotyczących czasu leczenia zespołu Zollingera i Ellisona i innych schorzeń przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, z tego względu leczenie należy dostosować do stanu chorego i przebiegu choroby.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 20 mg pantoprazolu (1 tabletka 20 mg) na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie wolno stosować produktu leczniczego Ozzion tabletki 40 mg w leczeniu skojarzonym w eradykacji *H. pylori*, ze względu na brak danych dotyczących skuteczności

i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ozzion, tabletki 40 mg w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie wolno stosować produktu leczniczego Ozzion, tabletki 40 mg w leczeniu skojarzonym w eradykacji *H. pylori*, ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ozzion, tabletki 40 mg w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie jest zalecane stosowanie produktu leczniczego Ozzion, 40 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole, orzeszki ziemne, soję 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 ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, podczas leczenia pantoprazolem, zwłaszcza długotrwałego, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia ich aktywności, należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania leczenia skojarzonego należy zapoznać się z treścią zatwierdzonej dla odpowiedniego produktu leczniczego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Nowotwór żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźniać jego rozpoznanie. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek spośród objawów alarmowych (np. znacząca, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, trudności w przełykaniu, krwawe wymioty, niedokrwistość lub smoliste stolce) i w przypadku podejrzanego lub potwierdzonego owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową.

W przypadku gdy objawy utrzymują się pomimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć dalszą diagnostykę.

Jednoczesne stosowanie 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 i Ellisona lub innymi stanami patologicznymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, wymagającymi długotrwałego leczenia, pantoprazol, podobnie jak inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂.

(cyjanokobalaminy), co jest spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy wziąć to pod uwagę szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B₁₂ w organizmie lub czynnikami ryzyka zaburzeń wchłaniania witaminy B₁₂ albo wystąpienia odpowiednich objawów klinicznych.

Leczenie długotrwałe

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy długotrwałe, szczególnie leczeni dłużej niż rok, powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską.

Bakteryjne zakażenia żołądkowo-jelitowe

Leczenie pantoprazolem w dawce 40 mg może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka występowania zakażeń w obrębie przewodu pokarmowego powodowanych przez bakterie *Salmonella* i *Campylobacter* lub *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 występowania ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, 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 hipomagnezemię (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 obserwacyjnych wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci zagrożeni wystąpieniem osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

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). Pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz ściśle monitorowani 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 toczenia rumieniowatego (ang. *Subacute cutaneous lupus erythematosus*, 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 Ozzion. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: lecytyna sojowa, maltitol i sól.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową. Pacjenci uczuleni na orzechy ziemne lub soję nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy zawiera maltitol.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, 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

Pantoprazol powoduje znaczne i długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu żołądkowego, przez co może zaburzać wchłanianie produktów leczniczych dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność postaci doustnej, np. niektórych azolowych leków przeciwwgrzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol, posakonazol i innych leków, takich 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, pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Jednoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonem nie miało wpływu na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu lub zmianę wartości współczynnika INR (ang. *international normalized ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jednakże odnotowano zwiększenie wartości współczynnika INR oraz czasu protrombinowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej oraz warfarynę lub fenprokumon. Zwiększenie wartości współczynnika 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 wartości wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

Metotreksat

W przypadku jednoczesnego stosowania metotreksatu w dużej dawce (np. 300 mg) oraz inhibitorów pompy protonowej, u niektórych pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia metotreksatu.

W związku z tym, w przypadku stosowania metotreksatu w wysokich dawkach np. w leczeniu raka i łuszczycy, należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania pantoprazolu.

Inne badania dotyczące interakcji

Pantoprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przy udziale CYP2C19, inne szlaki obejmują oksydację przy udziale CYP3A4.

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przy udziale tych samych szlaków metabolicznych, takimi jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazały klinicznie istotnych interakcji.

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

Wyniki szeregu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie zaburza metabolizmu substancji czynnych metabolizowanych przy udziale CYP1A2 (kofeina, teofilina), CYP2C9 (piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (metoprolol), CYP2E1 (etanol) i nie wpływa na wchłanianie digoksyny zależne od glikoproteiny P.

Nie odnotowano interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami zubożniającymi.

Przeprowadzono również badania interakcji dotyczące jednoczesnego stosowania pantoprazolu z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). Nie stwierdzono interakcji o znaczeniu klinicznym.

Przeprowadzono również badania interakcji dotyczące jednoczesnego stosowania pantoprazolu z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyna, metronidazol, amoksycylina). Nie stwierdzono interakcji o znaczeniu klinicznym.

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 dotyczących kobiet w ciąży (pomiędzy 300-1000 kobiet w ciąży) nie wskazuje, aby pantoprazol powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód/norowrodka. W badaniach na zwierzętach stwierdzono szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania pantoprazolu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że pantoprazol jest wydzielany 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. Z tego względu decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią bądź przerwania/wstrzymania leczenia produktem leczniczym Ozzion, 40 mg należy podjąć po dokonaniu oceny korzyści dla dziecka wynikającej z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikającej z leczenia produktem leczniczym Ozzion, 40 mg .

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

Produkt leczniczy Ozzion nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą wystąpić u około 5% pacjentów.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas stosowania pantoprazolu, podzielono według następującej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych).

Nie dla wszystkich działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu możliwe jest określenie częstości występowania według powyższych kategorii, dlatego takie przypadki określono jako częstość „nieznana”.

W każdej grupie częstości działania niepożądane wymienione zostały zgodnie z malejącym znaczeniem.

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

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększenie stężenia lipidów		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4);

			(trójglicerydy, cholesterol); zmiany masy ciała		Hipokalcemia ⁽¹⁾ Hipokaliemia ⁽¹⁾
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (również jej pogorszenie)	Dezorientacja (również jej pogorszenie)	Halucynacje; splątanie (szczególnie u pacjentów podatnych, jak również nasilenie podobnych 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 błony śluzowej jamy ustnej; ból i dyskomfort brzucha			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (amino-transferazy, gamma-glutamylotranspeptydazy)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby; żółtaczką; niewydolność komórek wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka; rumień; wykwity skórne; świąd	Pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella (TEN), wysypka pękowa 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)	Bóle stawów; bóle mięśni		Skurcze mięśni ⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephritis, TIN)(z możliwą progresją do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie 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 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Ekspozycja układowa do 240 mg po podaniu dożylnym w ciągu 2 minut była dobrze tolerowana.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się 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 specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H^+/K^+ ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania zależy 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 i blokerów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, prowadząc jednocześnie do zwiększenia ilości gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwasowości. Zwiększenie ilości gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie od poziomu receptorów komórkowych, może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Działanie jest niezależne 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 (tzw. ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). 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.

Wyniki badań na zwierzętach nie pozwalają na wykluczenie wpływu długotrwałego leczenia pantoprazolem, przekraczającego okres jednego roku, na parametry endokrynologiczne tarczycy.

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 a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest nawet po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg. Zazwyczaj maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 2-3 µg/ml i osiągane jest w ciągu 2,5 godziny po podaniu. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

Nie ma zmian właściwości farmakokinetycznych po podaniu pojedynczym lub wielokrotnym. W zakresie dawki od 10 do 80 mg, kinetyka w osoczu ma przebieg liniowy, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Całkowita biodostępność substancji czynnej z tabletek wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu pozostaje bez wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie w osoczu i tym samym biodostępność. Posiłek zwiększa jedynie zmienność czasu opóźnienia pojawienia się leku we krwi po podaniu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Substancja czynna jest metabolizowana niemal wyłącznie w wątrobie. Główny szlak metaboliczny to demetylacja z udziałem CYP2C19 z następującym sprzężeniem z siarczanem, inny szlak metaboliczny obejmuje oksydację z udziałem CYP3A4.

Eliminacja

Ostateczny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny, klirens wynosi około 0,1 l/godz./kg. W kilku przypadkach stwierdzono opóźnione wydalanie. 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 (zahamowaniem wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalone głównie przez nerki (około 80%). Pozostała część jest wydalana z kałem. Podstawowym metabolitem, zarówno w osoczu, jak i w moczu, jest dezmetrylopantoprazol sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (ok. 1,5 godziny) jest niewiele dłuższy niż pantoprazolu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci słabo metabolizujący

U około 3% populacji europejskiej występuje brak enzymu CYP2C19, osoby te nazywane są słabo metabolizującymi. U tych osób pantoprazol jest prawdopodobnie metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4. Po pojedynczej dawce 40 mg średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu jest około 6-krotnie większe u słabo metabolizujących w porównaniu do osób, u których enzym CYP2C19 działa prawidłowo (intensywnie metabolizujący). Średnie wartości stężenia w osoczu wzrosły o około 60%. Pozostaje to bez wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawkowania pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów dializowanych). Podobnie jak u osób zdrowych okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedynie niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy. Pomimo że główny metabolit ma umiarkowanie wydłużony okres półtrwania (2–3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa i Pugh'a) okres półtrwania wydłuża się do wartości w zakresie 7 do 9 godzin, a pole pod krzywą (AUC) zwiększa się 5–7-krotnie. W porównaniu do zdrowych osób maksymalne stężenie w osoczu jest nieznacznie większe o około 1,5-raza.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku obserwowano nieznaczne zwiększenie AUC i C_{\max} w porównaniu do osób w młodszym wieku. Różnice te nie były klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

Po podaniu doustnym jednorazowej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku 5 do 16 lat AUC i C_{\max} osiągały wartości odpowiadające wartościom u dorosłych.

Po podaniu dożylnym jednorazowej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg mc. pantoprazolu dzieciom w wieku od 2 do 16 lat nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartości AUC i objętości dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych farmakologicznych badań bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków płaskonabłonkowych w przedłożądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany, co pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacząco zwiększonego stężenia gastryny w surowicy, występującego u szczurów podczas długotrwałego stosowania w dużych dawkach.

W dwuletnich badaniach nad gryzoniami zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków guzów wątroby u szczurów oraz u samic myszy, interpretowany jako skutek dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W grupie szczurów otrzymujących największe dawki (200 mg/kg mc.) obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów związane jest z wywołanymi przez pantoprazol zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych w obrębie 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 3 mg/kg mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

Badania nie wykazały wpływu na płodność ani działania teratogenne.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku do krążenia płodowego w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone krótko przed porodem.

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Maltitol (E 965)

Krospowidon

Karmeloza sodowa

Sodu węglan bezwodny (E 500)

Wapnia stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Talk (E 553b)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Lecytyna sojowa (E 322)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Sodu węglan bezwodny (E 500)

Kwasu metakrylowego i akrylanu etylu kopolimer (1:1) dyspersja 30%

Trietylu cytrynian (E 1505)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium i OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 3 lata.

Butelki z HDPE: 2 lata.

Po otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium.

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PP ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań:

14, 28, 56, 84 i 98 tabletek dojelitowych (blistry).

14 i 28 tabletek dojelitowych (butelki HDPE).

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.

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

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 18533

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 września 2017

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

08/2024