

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pantoprazole Mercapharm, 20 mg  
Tabletki dojelitowe

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka zawiera 20 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

*Substancje pomocnicze:*

Każda tabletka zawiera 18,1 mg laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka dojelitowa (tabletki).

Wydłużona tabletka powlekana w kolorze od żółtego do ochry.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej*

Objawowa postać choroby refluksowej przełyku.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

*Dorośli*

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym stosowaniem nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego stosowania NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Dawkowanie

Dorośli i młodzież od 12 roku życia

Objawowa postać choroby refluksowej przełyku.

Zalecana dawka doustna produktu Pantoprazole Mercapharm to 1 tabletka 20 mg raz na dobę. Objawy ustępują zwykle po 2-4 tygodniach leczenia. Jeśli działanie nie jest wystarczające, lek należy stosować przez kolejne 4 tygodnie. Po ustąpieniu objawów, objawy nawracające można kontrolować stosując 1 tabletkę Pantoprazole Mercapharm raz na dobę w razie potrzeby („na żądanie”). W przypadku niemożności opanowania objawów przy dawkowaniu w razie potrzeby (na „żądanie”) można rozważyć ponowne stosowanie produktu w sposób ciągły.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

W długotrwałym leczeniu zaleca się 1 tabletkę Pantoprazole Mercapharm raz na dobę jako dawkę podtrzymującą. Jeśli wystąpi nawrót choroby, dawkę tę można zwiększyć do 40 mg

pantoprazolu na dobę. W tym przypadku zalecane jest stosowanie produktu Pantoprazole Mercapharm 40 mg. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można zmniejszyć ponownie do 20 mg pantoprazolu na dobę.

#### *Dorośli*

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym stosowaniem nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego stosowania NLPZ.

Zalecana dawka to 1 tabletka produktu Pantoprazole Mercapharm raz na dobę.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat*

Produktu leczniczego Pantoprazole Mercapharm nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole 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 ciężką niewydolnością wątroby, w okresie leczenia pantoprazolem, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania produktu, należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

##### *Równoczesne podawanie z NLPZ*

Stosowanie produktu Pantoprazole Mercapharm w zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów leczonych nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów, u których konieczne jest kontynuowanie leczenia NLPZ i występuje u nich zwiększone ryzyko powstania zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych powinno być określone zgodnie z indywidualnymi czynnikami ryzyka, m.in. podeszłym wiekiem (powyżej 65 lat), owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy, krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie.

##### *Wystąpienie objawów alarmowych*

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, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się

pomimo odpowiedniego leczenia.

#### *Równoczesne podawanie z atazanawirem*

Równoczesne podawanie atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli podawanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej ocenia się jako konieczne, zaleca się dokładną kliniczną kontrolę (np. obecność wirusa) w połączeniu z zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

#### *Wpływ na wchłanianie witaminy B12*

Pantoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów z niedoborem witaminy B12 oraz obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

#### *Długotrwała terapia*

Przy długotrwałej terapii, szczególnie gdy leczenie trwa ponad rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza.

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

Przypuszcza się, że pantoprazol, tak jak i inne inhibitory pompy protonowej (ang. PPIs), może zwiększać ilość bakterii naturalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stosowanie Pantoprazole Mercapharm może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

#### *Hipomagnezemia*

Ostrą hipomagnezemię odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez okres co najmniej trzech miesięcy, a w większości przypadków przez rok. Poważne objawy hipomagnezemu takie jak zmęczenie, tężyczka, zaburzenia świadomości, konwulsje, zawroty głowy oraz arytmia komorowa mogą pojawić się w sposób podstępny i zostać przeoczone. U większości pacjentów dotkniętych hipomagnezemią, uległa ona poprawie po podaniu zamiennika magnezu oraz przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej.

W przypadku pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie, lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej wraz z digoksyną, lub innymi lekami, które mogą powodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć pomiar poziomu magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej, a także okresowo w czasie leczenia.

#### *Złamanie kości*

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza gdy są one stosowane w wysokich dawkach i przez długi okres czasu (>1 roku), mogą w niewielkim stopniu zwiększyć ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób starszych, lub przy występowaniu innych rozpoznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć całkowite ryzyko złamania o 10-40%. Inne czynniki ryzyka mogą być częściowo odpowiedzialne za taki wzrost ryzyka złamania. Pacjenci, którzy są w grupie ryzyka zachorowania na osteoporozę powinni otrzymywać leczenie zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednie dawki 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 Pantoprazole Mercapharm 20 mg. 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 Pantoprazole Mercapharm 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.

#### *Laktoza*

Pacjenci z rzadką wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniem wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować leku Pantoprazole Mercapharm.

#### *Sodu*

Ten produkt leczniczy zawiera 1,34 mg sodu w jednej dawce. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów znajdujących się na diecie niskosodowej.

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

#### *Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych leków*

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność istotnie zależy od pH w żołądku np niektóre azole przeciwgrzybiczne jak ketokonazol, intrakonazol, posakonazol i inne leki jak erlotynib.

#### *Leki stosowane w terapii HIV (atazanawir)*

Równoczesne podawanie atazanawiru i innych leków stosowanych w terapii HIV, których wchłanianie zależy od pH z inhibitorami pompy protonowej może powodować istotne zmniejszenie biodostępności leków stosowanych w terapii HIV i może wpływać na skuteczność tych leków. Dlatego równoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### *Przeciwwązkrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)*

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem a fenprokumonem lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości INR (ang. international normalized ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwwązkrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego / INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

#### *Metotreksatu*

Istnieją doniesienia o podniesieniu stężenia metotreksatu w organizmie niektórych pacjentów w przypadku jego jednoczesnego podawania z inhibitorami pompy protonowej. W sytuacjach, w których stosuje się wysokie dawki metotreksatu, np. w przypadku raka lub łuszczycy, rozważyć należy tymczasowe odstawienie pantoprazolu.

#### *Inne badania dotyczące interakcji*

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P-450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś, inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

Badania interakcji z innymi substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina, i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestriadol nie wykazały klinicznie

istotnych interakcji.

Wyniki z zakresu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie koliduje z zależnym od p-glikoproteiny wchłanianiem digoksyny.

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

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Pantoprazole Mercapharm nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

##### Laktacja

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet. Dlatego też, decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać stosowanie produktu Pantoprazole Mercapharm należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia produktem Pantoprazole Mercapharm.

#### **4.7 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 przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

W poniższej tabeli objawy niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie jest możliwe zastosowanie klasyfikacji częstości, dlatego ich częstość jest oznaczona jako „nie znana”.

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

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

| <div> <div>Częstość występowania</div> <div>Klasyfikacja układów i narządów</div> </div> | Często                       | Niezbyt często                                                                                                                                             | Rzadko                                                                                         | Bardzo rzadko                                  | Nie znana                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                                       |                              |                                                                                                                                                            | Agranulocytoza                                                                                 | Małopłytkowość;<br>Leukopenia;<br>Pancytopenia |                                                                                                                                  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                                       |                              |                                                                                                                                                            | Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)                          |                                                |                                                                                                                                  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                                      |                              |                                                                                                                                                            | Hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol);<br>Zmiany masy ciała |                                                | Hiponatremia<br>Hipomagnezemia<br>; Hipokalcemia <sup>1</sup> ;<br>hipokaliemia                                                  |
| Zaburzenia psychiczne                                                                    |                              | Zaburzenia snu                                                                                                                                             | Depresja (i wszystkie agrawacje)                                                               | Dezorientacja (i wszystkie agrawacje)          | Omamy,<br>Splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego |
| Zaburzenia układu nerwowego                                                              |                              | Ból głowy;<br>Zawroty głowy                                                                                                                                | Zaburzenia smaku                                                                               |                                                | Parestezje                                                                                                                       |
| Zaburzenia oka                                                                           |                              |                                                                                                                                                            | Zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie                                                      |                                                |                                                                                                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                                               | Polipy dna żołądka (łagodne) | Biegunka;<br>Nudności / wymioty;<br>Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia;<br>Zaparcia;<br>Suchość w jamie ustnej;<br>Ból i dyskomfort w nadbrzuszu |                                                                                                |                                                | Mikroskopowe zapalenie jelita grubego                                                                                            |

|                                                   |  |                                                                          |                                                  |  |                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              |  | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -GT) | Zwiększenie stężenia bilirubiny                  |  | Uszkodzenia komórek wątroby; Żółtaczka; Niewydolność komórek wątroby                                                                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |  | Wysypka skórna/Wyprysk /Wykwity skórne; Świąd                            | Pokrzywka; Obrzęk naczyńioruchowy                |  | Zespół Stevens–Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  | Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa                               | Bóle stawów; Bóle mięśni                         |  | Skurcze mięśni wywołane zaburzeniami równowagi elektrolitowej                                                                                            |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |  |                                                                          |                                                  |  | Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwością przejścia w niewydolność nerek)                                                                             |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            |  |                                                                          | Ginekomastia                                     |  |                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |  | Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie                                 | Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe |  |                                                                                                                                                          |

<sup>1</sup> Hipokalcemia związana z hipomagnezemią

#### 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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-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.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

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

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

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

## **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 komórek okładzinowych, pantoprazol przekształcany jest do postaci czynnej i hamuje aktywność H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągane jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Wydzielanie gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową na poziomie receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy produkt jest podawany doustnie czy dożylnie.

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

W przypadku długotrwałej terapii, gdy leczenie pantoprazolem trwa ponad rok, zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy.

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 z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 20 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie 2,0-2,5 godziny po podaniu i wynosi około 1-1,5 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

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

Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość pola pod krzywą (ang. AUC), maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Równoczesne przyjmowanie pokarmu może wpłynąć na opóźnienie działania leku.

### Dystrybucja

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

### Wydalanie

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzęganiem z siarczanem, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalenia. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalone przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

### *Charakterystyka u pacjentów/specjalne grupy pacjentów*

U około 3% populacji europejskiej, określonej jako słabo metabolizująca, nie występuje funkcjonalny enzym CYP2C19. U tych osób metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu było 6 razy większe u osób słabo metabolizujących w porównaniu do osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (intensywnie metabolizujący). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu wzrosły o około 60%. Dane te nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u chorych poddawanych dializie). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalenie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Child) okres półtrwania wydłuża się do 3-6 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-5-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenie maksymalne (ang. C<sub>max</sub>) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku także nie jest klinicznie istotne.

### *Dzieci*

Po podaniu dzieciom w wieku 5 – 16 lat pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu wartości AUC i C<sub>max</sub> odpowiadały zakresowi wartości dla dorosłych.

Po pojedynczym podaniu dożylnym dzieciom w wieku 2 – 16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała, nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensiem 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, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto w jednym badaniu zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego podawania pantoprazolu w dużych dawkach. W dwuletnich badaniach nad gryzoniami zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W przypadku szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniach wpływu na reprodukcję zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawkę większą niż 5 mg/kg. Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego. 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. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna (E460i),  
jednowodzian laktozy,  
kroskarmeloza sodowa,  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
stearynian magnezu.

Otoczka koloryzowana:

alkohol poliwinylowy,  
makrogol 3350,  
dwutlenek tytanu (E171),  
talk (E553b),  
tlenek żelaza żółty (E172),  
lak glinowy żółcieni chinolinowej (E104).

Otoczka dojelitowa:

kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu,  
laurylosiarczan sodu,  
polisorbat 80,  
cytrynian trietylu (E1505),

talk (E553b).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Blister: 3 lata.

Butelka: 3 lata. Data ważności po otwarciu: 90 dni.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Blister: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelka: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister: blistry aluminium/aluminium.

Oryginalne opakowania zawierające 7, 14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek dojelitowych.

Butelka: Butelki z HDPE z nakrętką z HDPE lub PP ze środkiem odwadniającym.

Oryginalne opakowania zawierające 7, 14, 28, 30, 50 lub 90 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

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

TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.

C/ de Sant Martí, 75-97

08107 Martorelles (Barcelona)

Hiszpania

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

Nr pozwolenia: 19973

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

18.05.2010

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

