

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Controloc 40, 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

Tabletka dojelitowa (tabletki).

Żółta, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana z brązowym nadrukiem „P40” z jednej strony.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- Refluksowym zapaleniu przełyku.

Controloc 40 wskazany jest do stosowania u dorosłych w:

- Eradykacji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną przez *H. pylori*.
- Chorobie wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy.
- Zespole Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe 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

1 tabletki produktu Controloc 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Controloc 40 na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W celu wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku produkt zazwyczaj należy stosować przez 4 tygodnie. Jeśli okres ten nie jest wystarczający do uzyskania wyleczenia, produkt zazwyczaj należy stosować przez kolejne 4 tygodnie.

*Dorośli*

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

U pacjentów z owrzodzeniem żołądka i dwunastnicy oraz potwierdzoną obecnością *H. pylori*, eradykację bakterii powinno prowadzić się za pomocą 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 Controloc 40  
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny  
+ dwa razy na dobę po 500 mg klarytromycyny
- b) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Controloc 40  
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)  
+ dwa razy na dobę po 250 - 500 mg klarytromycyny
- c) dwa razy na dobę po 1 tabletkę Controloc 40  
+ dwa razy na dobę po 1000 mg amoksycyliny  
+ dwa razy na dobę po 400 - 500 mg metronidazolu (lub 500 mg tynidazolu)

W przypadku leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori*, drugą tabletkę Controloc 40 należy przyjąć 1 godzinę przed kolacją. Leczenie skojarzone prowadzone jest zwykle przez 7 dni i może być przedłużone o kolejne 7 dni, do całkowitego czasu leczenia do 2 tygodni. Jeżeli w celu zapewnienia całkowitego wyleczenia owrzodzeń wskazane jest dalsze leczenie pantoprazolem, należy rozważyć zastosowanie dawkowania zalecanego w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne, np. gdy w teście na *H. pylori* uzyskano ujemny wynik, zaleca się następujące dawkowanie produktu Controloc 40 w monoterapii:

#### Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Jedna tabletkę Controloc 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Controloc 40 na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 4 tygodni owrzodzenia żołądka ulegają wyleczeniu. Jeśli okres ten jest niewystarczający, w większości przypadków w celu uzyskania całkowitego wyleczenia należy przedłużyć go o następne 4 tygodnie.

#### Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Jedna tabletkę Controloc 40 na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek Controloc 40 na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Zazwyczaj w ciągu 2 tygodni owrzodzenia dwunastnicy ulegają wyleczeniu. Jeżeli okres 2 tygodni jest niewystarczający, w większości przypadków w celu uzyskania całkowitego wyleczenia należy przedłużyć go o następne 2 tygodnie.

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

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg (2 tabletki Controloc 40). Następnie dawka może zostać zwiększona lub zmniejszona w zależności od potrzeb, na podstawie wyników badań wydzielania soku żołądkowego. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg na dobę, ale nie powinna być ona stosowana dłużej, niż to konieczne do uzyskania odpowiedniego hamowania wydzielania kwasu.

Czas trwania leczenia zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowany do objawów klinicznych.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (1 tabletkę 20 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Produktu Controloc 40 nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością

wątroby, ponieważ obecnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Controloc 40 w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Produktu Controloc 40 nie należy stosować w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania Controloc 40 w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Controloc 40 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 żuć ani rozgryzać, należy je przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem, połykając w całości i popijając wodą.

### **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).

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

Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby 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 B<sub>12</sub>

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz innymi chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego wymagających długotrwałego leczenia, pantoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (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 B<sub>12</sub> 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

Leczenie produktem Controloc 40 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 okres co najmniej trzech miesięcy a w większości przypadków, przez okres jednego roku, rzadko stwierdzono występowanie ciężkiej hipomagnezemii. Objawy ciężkiej hipomagnezemii, takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, mogą rozwinąć się w sposób utajony i w związku z tym nie być rozpoznane. 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.

U pacjentów mających przyjmować inhibitory pompy protonowej przez dłuższy czas oraz u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej z lekami, takimi jak digoksyna lub innymi produktami leczniczymi które mogą powodować hipomagnezemię (np. diuretyki), pracownicy ochrony zdrowia powinni rozważyć badanie stężenia magnezu przed rozpoczęciem terapii inhibitorami pompy protonowej, jak i okresowo w jej trakcie.

#### 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*, 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).

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 (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 Controloc 40. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Controloc 40 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.

### Controloc 40 zawiera sól.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 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

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

### Przeciwwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Równoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonem nie miało wpływu na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu lub zmianę wartości INR (ang. international normalized ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jednakże odnotowano zwiększenie wartości INR oraz czasu protrombinowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej oraz warfarynę lub fenoprokumon. Wzrost wartości INR oraz czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. U pacjentów leczonych jednocześnie pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem konieczne może być monitorowanie wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

### Metotreksat

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

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

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 zobojętniającymi kwas solny.

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

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

Inhibitory cytochromu CYP2C19 takie jak fluwoksamina mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na pantoprazol. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów leczonych długotrwale dużymi dawkami pantoprazolu lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Induktory enzymów cytochromu CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać w osoczu stężenie inhibitorów pompy protonowej, metabolizowanych przez te układy enzymatyczne.

## 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 produktu Controloc 40 w trakcie ciąży.

### Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego jednak istnieją doniesienia o takim przenikaniu. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego też, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać się od stosowania produktu Controloc 40 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 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 - adverse drug reactions).

W poniższej tabeli działania 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (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 „nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione od najcięższych do najmniej ciężkich.

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



<b>Częstość występowania</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			agranulocytoza	małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała		hiponatremia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), hipokalcemia <sup>(1)</sup> , hipokaliemia <sup>(1)</sup>
Zaburzenia psychiczne		zaburzenia snu	depresja (i wszystkie agrawacje)	dezorientacja (i wszystkie agrawacje)	omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku		parestezje
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	polipy dna żołądka (łagodne)	biegunka, nudności / wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w nadbrzuszu			mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	zwiększenie stężenia bilirubiny		uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczką,

<b>Częstość występowania</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>		(aminotransferaz, $\gamma$ -GT)			niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna / wyprysk / wykwity skórne, świąd	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy		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)	bóle stawów, bóle mięśni		skurcze mięśni <sup>(2)</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephropathy, TIN) (z możliwością pogorszenia czynności nerek do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	podwyższenie temperatury ciała, obrzęki obwodowe		

1. Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezemia (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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie w ciągu 2 minut 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 jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągnięte jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H<sub>2</sub>, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem 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.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

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

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 kwasowości wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 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**

### Wełnianie

Pantoprazol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej doustnej dawce 40 mg. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje przeciętnie 2,5 godziny po podaniu i wynosi około 2-3 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.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalania. 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 wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci słabo metabolizujący*

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.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie). Tak jak w przypadku 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), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji produktu.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa) okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartości AUC zwiększają się 5-7-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenia maksymalnego (ang.  $C_{max}$ ) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie istotne.

#### *Dzieci i młodzież*

Po podaniu dzieciom w wieku 5-16 lat pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu wartości AUC i  $C_{max}$  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, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedłożądku. 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 leczenia dużymi dawkami. W dwuletnich badaniach 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 badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, niższa średnia masa ciała, niższy średni przyrost masy ciała i zmniejszony wzrost kości) przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) odpowiadającej około 2-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upływie okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Zwiększoną śmiertelność obserwowano jedynie w przypadku młodych szczurów przed zakończeniem karmienia

mlekiem matki (w wieku do 21 dni), które szacunkowo odpowiadają wiekiem niemowlętom w wieku do 2 lat. Znaczenie tej obserwacji dla populacji dzieci i młodzieży nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie okołoporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego produktu.

Badania u szczurów dotyczące przenikania produktu przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie produktu 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

Sodu węglan bezwodny

Mannitol (E421)

Krospowidon

Powidon K90

Wapnia stearynian

#### Otoczka

Hypromeloza

Powidon K25

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Glikol propylenowy (E1520)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Polisorbat 80

Sodu laurylosiarczan

Trietylu cytrynian

#### Tusz

Szelak

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Amonowy wodorotlenek stężony

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Opakowania zawierające blistry

3 lata

#### Butelki

Nie otwarte: 3 lata

Okres ważności produktu po pierwszym otwarciu: 100 dni.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE zabezpieczona zakrętką LDPE.

7	tabletek dojelitowych
10	tabletek dojelitowych
14	tabletek dojelitowych
15	tabletek dojelitowych
24	tabletki dojelitowe
28	tabletek dojelitowych
30	tabletek dojelitowych
48	tabletek dojelitowych
49	tabletek dojelitowych
56	tabletek dojelitowych
60	tabletek dojelitowych
84	tabletki dojelitowe
90	tabletek dojelitowych
98	tabletek dojelitowych
98 (2x49)	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych

Opakowania szpitalne

50	tabletek dojelitowych
90	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych
140	tabletek dojelitowych
140 (10x14)	tabletek dojelitowych
150 (10x15)	tabletek dojelitowych
700 (5x140)	tabletek dojelitowych

Blistry (Aluminium/Aluminium).

Blistry (Aluminium/Aluminium) z papierową osłoną (portfelik na blister).

7	tabletek dojelitowych
10	tabletek dojelitowych
14	tabletek dojelitowych
15	tabletek dojelitowych
24	tabletki dojelitowe
28	tabletek dojelitowych
30	tabletek dojelitowych
48	tabletek dojelitowych
49	tabletek dojelitowych
56	tabletek dojelitowych
60	tabletek dojelitowych
84	tabletki dojelitowe
90	tabletek dojelitowych
98	tabletek dojelitowych
98 (2x49)	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych
112	tabletek dojelitowych

168 tabletek dojelitowych

Opakowania szpitalne

50	tabletek dojelitowych
90	tabletek dojelitowych
100	tabletek dojelitowych
140	tabletek dojelitowych
50 (50x1)	tabletek dojelitowych
140 (10x14)	tabletek dojelitowych
150 (10x15)	tabletek dojelitowych
500	tabletek dojelitowych
700 (5x140)	tabletek dojelitowych

W Polsce zarejestrowane są opakowania z 14, 28 i 60 tabletkami w blistrach Aluminium/Aluminium; z 14, 28 tabletkami w blistrach Aluminium/Aluminium w papierowej osłonie oraz z 14, 28 i 100 tabletkami w butelce z HDPE z zakrętką z LDPE.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak 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**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa  
medinfoEMEA@takeda.com

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

R/6898

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 listopada 1996 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 października 2011 r.

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

26 kwietnia 2023 r.