

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazole Arrow, 20 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: każda tabletką dojelitowa zawiera 38,425 mg maltitolu oraz 0,345 lecytyny (pozyskanej z oleju sojowego) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką dojelitowa (tabletką).

Żółta, owalna, tabletką.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza**

Objawowa choroba refluksowa 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. Tabletki należy połykać w całości na 1 godzinę przed posiłkiem, popijając wodą.

##### **Zalecana dawka**

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza*

##### Objawowa choroba refluksowa przełyku

Zalecana dawka doustna to jedna tabletką dojelitowa Pantoprazole Arrow, 20 mg na dobę.

Złagodzenie objawów występuje zwykle w ciągu 2-4 tygodni. Jeśli w tym czasie nie wystąpi poprawa, złagodzenie objawów wystąpi w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Po ustąpieniu objawów, nawroty można kontrolować stosując 20 mg pantoprazolu raz na dobę w razie konieczności („na żądanie”). Jeśli za pomocą leczenia „na żądanie” nie można w sposób zadowalający kontrolować objawów, można rozważyć zmianę leczenia „na żądanie” na stosowanie produktu w sposób ciągły.

#### Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

W długotrwałym leczeniu zaleca się stosowanie dawki podtrzymującej wynoszącej 1 tabletkę dojelitową Pantoprazole Arrow, 20 mg na dobę. Jeśli wystąpi nawrót choroby, dawkę można zwiększyć do 40 mg pantoprazolu na dobę. W takim przypadku można zastosować produktu Pantoprazole Arrow, 40 mg. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można ponownie zmniejszyć 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 doustna to jedna tabletka dojelitowa produktu Pantoprazole Arrow, 20 mg na dobę.

### **Specjalne grupy pacjentów**

#### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat*

Stosowanie produktu Pantoprazole Arrow nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole, olej sojowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Jednoczesne podawanie z NLPZ

Stosowanie produktu Pantoprazole Arrow w zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy wywołanych stosowaniem nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów wymagających ciągłego przyjmowania NLPZ oraz pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka powstawania zaburzeń żołądka i jelit. Zwiększone ryzyko zaburzeń żołądka i jelit należy ocenić na podstawie indywidualnych czynników np. podeszły wiek (powyżej 65

lat), owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie.

#### Wystąpienie objawów alarmowych

Jeśli wystąpią objawy alarmowe (np. istotne, niezamierzone zmniejszenie masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość lub smolowate stolce) oraz jeśli podejrzewa się lub zostanie potwierdzone owrzodzenie żołądka, należy wykluczyć ich charakter nowotworowy, gdyż leczenie pantoprazolem może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie choroby nowotworowej.

Jeśli objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia, należy rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań.

#### Jednoczesne podawanie z atazanawirem

Jednoczesne podawanie atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli podawanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej uzna się za konieczne, zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. miano wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i podawanie 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę.

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

Podobnie jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, pantoprazol może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy wziąć to pod uwagę w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> lub pacjentów z czynnikami ryzyka zmniejszającymi wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>, lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

#### Długotrwała terapia

Podczas długotrwałego leczenia, szczególnie leczenia dłuższego niż 1 rok, pacjenci powinni być poddawani regularnej kontroli lekarskiej.

#### Zakażenia bakteryjne przewodu pokarmowego

Podobnie jak inne inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors - PPIs*), pantoprazol może zwiększyć ilość bakterii normalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stosowanie pantoprazolu może prowadzić do nieznacznie zwiększonego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

#### Maltitol

Produkt leczniczy zawiera maltitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### Olej sojowy

Produkt leczniczy zawiera olej sojowy. Nie stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję (patrz punkt 4.3).

#### Hipomagnezemia

Zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemia u pacjentów leczonych lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI) takich jak Pantoprazole Arrow, w przypadku stosowania leczenia przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. Wśród ciężkich objawów hipomagnezemia zgłaszano: zmęczenie, tężyczkę, delirium, napady drgawek, zawroty głowy, komorowe zaburzenia rytmu serca, objawy te mogą rozpocząć się niezauważalnie i zostać przeoczone. U większości pacjentów z hipomagnezemia nastąpiła poprawa po suplementacji magnezem i odstawieniu PPI.

Pacjenci długotrwale leczeni lub którzy stosują PPI w połączeniu z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemia (np. lekami moczopędnymi), powinni być poddani kontroli

poziomu magnezu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia PPI oraz okresowo w czasie trwania leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza jeżeli stosowane są w dużych dawkach i przez długi okres czasu, dłużej niż rok, mogą zwiększać ryzyko złamań stawu biodrowego, nadgarstkowego i kręgosłupa, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów u których istnieją inne czynniki ryzyka narażające na złamania kości. Badania sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Część wzrostu ryzyka może być spowodowana istnieniem innych czynników ryzyka złamań. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni być pod opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni mieć podawaną odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

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

##### *Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych produktów leczniczych*

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

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

Jednoczesne 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 jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

##### *Leki przeciwzakrzepowe 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 przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego/INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

##### *Inne badania dotyczące interakcji*

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

Badania interakcji z innymi lekami, które są metabolizowane tymi samymi szlakami metabolicznymi np. karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina, i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestriadol nie wykazały klinicznie istotnych interakcji.

Wyniki szeregu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie wpływa na wchłanianie digoksyny zależne od p-glikoproteiny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji ze stosowanymi jednocześnie lekami zubożniającymi kwas solny.

Przeprowadzono również badania interakcji, w których podawano pantoprazol jednocześnie z 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 przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ pantoprazolu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować produktu Pantoprazole Arrow w okresie ciąży chyba, że stosowanie leku jest bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Jeśli te działania wystąpią, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

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

W poniższej tabeli działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania pantoprazolu, 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), nieznana (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 „nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane uporządkowano od najbardziej do najmniej ciężkich.

**Tabela nr 1. Działania niepożądane występujące w trakcie stosowania pantoprazolu zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu**

| Częstość<br>Klasyfikacja układów i narządów | Niezbyt często                                                                                             | Rzadko                                                                                      | Bardzo rzadko                         | Nieznana                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego          |                                                                                                            |                                                                                             | leukopenia, trombocytopenia           |                                                                                                                                           |
| 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<br>[Patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” (4.4)].                    |
| Zaburzenia psychiczne                       | zaburzenia snu                                                                                             | depresja (i wszystkie agrawacje)                                                            | dezorientacja (i wszystkie agrawacje) | omamy, splątanie (zwłaszcza u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania) |
| Zaburzenia układu nerwowego                 | ból głowy, zawroty głowy                                                                                   |                                                                                             |                                       |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia oka                              |                                                                                                            | zaburzenia widzenia/ niewyraźne widzenie                                                    |                                       |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w obrębie brzucha |                                                                                             |                                       |                                                                                                                                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych        | zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz $\gamma$ -GT)                                    | zwiększenie stężenia bilirubiny                                                             |                                       | uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność wątroby                                                                              |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | wysypka, wyprysk, wykwity skórne, świąd                                                                    | pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy                                                           |                                       | Zespół Stevensa-Johnsona, Zespół Lyella, rumień wielopostaciowy, 6 nadwrażliwość na światło                                               |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i          | Złamania w obrębie biodra, nadgarstka i                                                                    | ból stawów, ból mięśni                                                                      |                                       |                                                                                                                                           |

## 4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

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

Pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, przez co trudno usunąć go przez dializę.

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: A02B C02

#### 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 hamowania wydzielania kwasu solnego jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów uzyskuje się w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej, czego skutkiem jest zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową poza poziomem receptora komórkowego, może on wpływać na hamowanie wydzielania kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Działanie jest takie samo niezależnie od tego, czy produkt jest podawany doustnie czy dożylnie.

Wartości stężenia gastryny na czczo zwiększa się pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w pojedynczych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach 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) lub 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Pantoprazol wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu nawet po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg. Maksymalne stężenia w surowicy krwi, wynoszące około 1-1,5 µg/ml występują przeciętnie 2,0-2,5 godziny od podania. Wartości te pozostają stałe po podaniu wielokrotnym.

Farmakokinetyka nie różni się po pojedynczym i wielokrotnym podaniu. W przedziale dawek od 10 mg do 80 mg kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Bezwzględna dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na wartość pola pod krzywą (ang. *area under curve* - AUC), maksymalne stężenie w surowicy, a tym samym na biodostępność. Równoczesne przyjmowanie pokarmu może wpłynąć jedynie na opóźnienie działania leku.

### Dystrybucja

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

### Wydalenie

Lek jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzęganiem z siarczanem. Inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens wynosi 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 fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym czasem działania (hamowanie wydzielania kwasu solnego).

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, w postaci sprzężonej z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest znacznie dłuższy od okresu półtrwania pantoprazolu.

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

U około 3% populacji europejskiej, określonej jako słabo metabolizująca, nie posiada funkcjonalnego enzymu CYP2C19. Prawdopodobnie u tych osób metabolizm pantoprazolu jest 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 zwiększyły się 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 w skali Childa-Pugha) 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 z wartościami obserwowanymi u zdrowych osób.

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC oraz stężenie maksymalne (ang.  $C_{max}$ ) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku także nie jest klinicznie istotne.

#### Dzieci

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku 5 – 16 lat wartości AUC i  $C_{max}$  mieściły się w zakresie wartości dla dorosłych.

Po pojedynczym podaniu dożylnym pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała dzieciom w wieku 2 – 16 lat, nie stwierdzono istotnej 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, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków płaskokomórkowych w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka pod wpływem podstawionych benzoimidazoli został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna na znaczne zwiększenie stężeń gastryny w surowicy, występujące u szczurów podczas długotrwałego podawania pantoprazolu w dużych dawkach.

W dwuletnich badaniach nad gryzoniami zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków nowotworów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone jako rezultat dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie. W grupie szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie 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 u zwierząt zaobserwowano objawy nieznacznej toksyczności dla płodu przy dawkach większych niż 5 mg/kg. Badania nie wykazały dowodów zaburzenia płodności ani działania teratogennego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń*

Maltitol

Krospowidon typ B

Karmeloza sodowa

Sodu węglan bezwodny

Wapnia stearynian

#### *Otoczka*

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Lecytyna sojowa  
Żelaza tlenek, żółty (E 172)  
Sodu węglan bezwodny  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Sodu laurylosiarczan  
Polisorbat 80  
Trietylu cytrynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki lek należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminum/Aluminium

Butelki z HDPE (ang. *High Density Polyethylene*) z zamknięciem z PP oraz pierścieniem zabezpieczającym otwarcie zawierającym środek pochłaniający wilgoć (polietylenowa kapsułka zawierająca żel krzemionkowy)

Butelki HDPE i blistry Aluminum/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletek dojelitowych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Arrow Poland S.A  
Al. Jana Pawła II 23  
00-854 Warszawa  
Polska

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

18299

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

06.06.2011

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

11.12.2012