

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GASTROSTAD, 20 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 22,6 mg pantoprazolu sodowego półtorawodnego, co odpowiada 20 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki dojelitowa zawiera 38,425 mg maltitolu i 0,345 mg lecytyny (uzyskanej z oleju sojowego) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Żółte, owalne tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie łagodnej postaci choroby refluksowej przełyku i jej objawów (takich jak zgaga, zarzucanie treści żołądkowej, ból podczas przełykania).
- Długotrwałe leczenie refluksowego zapalenia przełyku i zapobieganie jego nawrotom.
- Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, u których konieczne jest długotrwałe leczenie NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat lub powyżej:*

##### Objawowa choroba refluksowa przełyku

Zalecana doustna dawka leku Gastrostad 20 mg to jedna tabletki na dobę. Do złagodzenia objawów dochodzi zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni. Jeśli w tym czasie objawy nie ulegną złagodzeniu, poprawa powinna zazwyczaj nastąpić w ciągu kolejnych 4 tygodni.

Po uzyskaniu złagodzenia objawów, nawracające objawy można kontrolować, przyjmując lek na żądanie w dawce 20 mg raz na dobę, co oznacza przyjmowanie jednej tabletki w razie potrzeby. Można rozważyć zamianę na ciągły schemat leczenia w przypadku braku możliwości uzyskania satysfakcjonującej kontroli objawów za pomocą leczenia na żądanie.

## Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksu żołądkowo-przełykowego

W leczeniu długotrwałym zaleca się stosowanie dawki podtrzymującej w postaci jednej tabletki leku Gastrostad 20 mg na dobę, którą można zwiększyć do 40 mg pantoprazolu na dobę w przypadku nawrotu objawów. W takim przypadku można stosować Gastrostad 40 mg. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można ponownie zmniejszyć do 20 mg pantoprazolu.

### *Dorośli*

#### Zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy wywołanej przez nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka, wymagających ciągłego przyjmowania NLPZ

Zalecana doustna dawka leku Gastrostad 20 mg to jedna tabletki na dobę.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

### *Osoby starsze*

U osób starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania leku Gastrostad 20 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

## Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletek nie można rozgryzać ani rozgniatać i należy je połykać w całości 1 godzinę przed posiłkiem, popijając niewielką ilością wody.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Gastrostad 20 mg zawiera lecytynę sojową i nie należy go stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

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

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością 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 stosowanie z NLPZ*

Stosowanie 20 mg pantoprazolu zapobiegawczo w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy wywołanej przez nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy ograniczyć do pacjentów wymagających ciągłego leczenia NLPZ oraz narażonych na zwiększone ryzyko rozwinięcia powikłań żołądkowo-jelitowych. Zwiększone ryzyko należy ocenić, uwzględniając indywidualne czynniki ryzyka, np. zaawansowany wiek (> 65 lat), stwierdzoną w wywiadzie chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

#### *Choroba nowotworowa żołądka*

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może zamaskować objawy choroby nowotworowej żołądka i może opóźnić rozpoznanie. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek alarmujących objawów (np. znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, wymioty krwawe, niedokrwistość lub stolce smoliste) oraz w przypadku podejrzenia lub wystąpienia wrzodu żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową.

Jeśli objawy będą się utrzymywały pomimo odpowiedniego leczenia, należy rozważyć dalsze badania.

#### *Jednoczesne podawanie z inhibitorami proteazy HIV*

Nie zaleca się jednoczesnego podawania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, których wchłanianie uzależnione jest od kwaśnego pH żołądka, jak np. atazanawir, ze względu na znaczne zmniejszenie biodostępności (patrz punkt 4.5).

#### *Wpływ na wchłanianie witaminy B12*

Pantoprazol, jak wszystkie leki blokujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może wpływać na zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 (cyjanokobalamina) ze względu na małe stężenie lub brak kwasu solnego w żołądku (hipo- lub achlorhydria). Należy wziąć to pod uwagę u wszystkich pacjentów z ograniczonymi zapasami w organizmie lub czynnikami ryzyka dotyczącymi ograniczonego wchłaniania witaminy B12 leczonych długotrwale lub jeśli zaobserwowane zostaną poszczególne objawy kliniczne.

#### *Leczenie długotrwałe*

Podczas leczenia długotrwałego, zwłaszcza, gdy okres leczenia jest dłuższy niż 1 rok, pacjentów należy poddawać regularnej obserwacji.

#### Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

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

#### Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, do których należy pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące i w większości przypadków, dłużej niż jeden rok, opisywano przypadki

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. U pacjentów z największym nasileniem hipomagnezemii zaprzestanie stosowania inhibitorów pompy protonowej oraz rozpoczęcie leczenia suplementacyjnego magnezem prowadziło do poprawy.

W przypadku pacjentów, co do których oczekuje się, że będą leczeni długotrwale lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej (PPI) łącznie z digoksyną lub produktami leczniczymi mogącymi powodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), fachowy personel medyczny powinien rozważyć dokonywanie pomiarów stężenia magnezu przed rozpoczęciem stosowania PPI oraz okresowo podczas leczenia.

#### *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 wskazują, 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 w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

#### Podostra postać tocznia rumieniowatego skórno (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 Gastrostad. 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 pantoprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera maltitol. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

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

#### Produkty lecznicze z farmakokinetyką wchłaniania zależną od pH

Z powodu silnej i długotrwałej inhibicji wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zakłócać wchłanianie innych produktów leczniczych których dostępność po podaniu doustnym w istotny sposób zależy od pH w żołądku, np. niektóre leki przeciwgrzybicze z grupy azoli takie jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inne leki takie jak erlotynib.

#### Inhibitory proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania pantoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, których wchłanianie uzależnione jest od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak np. atazanawir, ze względu na znaczne zmniejszenie biodostępności (patrz punkt 4.4).

Jeśli skojarzenie inhibitorów proteazy HIV z inhibitorami pompy protonowej zostanie uznane za konieczne, zaleca się dokładną obserwację kliniczną (np. miana wirusa). Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu. Może zająć konieczność dostosowania dawki inhibitora proteazy HIV.

#### Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Jednoczesne podawanie pantoprazolu z warfaryną lub fenprokumonom nie wpłynęło na farmakokinetykę warfaryny, fenprokumonu ani na współczynnik INR. Niemniej jednak zgłaszano wzrost INR i wydłużenie czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących PPI jednocześnie z warfaryną lub fenprokumonom. Wzrost INR i wydłużenie czasu protrombinowego może doprowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. Pacjenci leczeni pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonom mogą wymagać kontrolowania wzrostu wskaźnika INR i wydłużenia 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 inhibitorów pompy protonowej.

#### 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 produktami leczniczymi, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne, zawierające lewonorgestrel i etinyloestriadol, nie wykazały klinicznie istotnych interakcji.

Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub związkami chemicznymi, których metabolizm zachodzi z wykorzystaniem tego samego układu enzymów.

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 w żołądku.

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

Produkty lecznicze hamujące lub indukujące CYP2C19:

Inhibitory CYP2C19, takie jak fluwoksamina mogą zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na pantoprazol. Zmniejszenie dawki można rozważyć w przypadku pacjentów leczonych długotrwale z zastosowaniem dużych dawek pantoprazolu lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Leki indukujące izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać stężenie w osoczu inhibitorów pompy protonowej metabolizowanych z użyciem tych samych układów enzymów.

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

##### Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że pantoprazol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód lub noworodka.

Badania na zwierzętach wykazują szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa wskazane jest unikanie stosowania pantoprazolu w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających informacji na temat przenikania pantoprazolu do mleka matki, jednak wykazano przenikanie leku do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Podejmując decyzję o przerwaniu karmienia piersią bądź przerwaniu/powstrzymaniu się od leczenia pantoprazolem, należy rozważyć korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania pantoprazolu dla matki.

##### Płodność

W badaniach u zwierząt nie stwierdzono zaburzeń 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 i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić działania niepożądane leku, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W razie ich wystąpienia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

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 1. Działania niepożądane pantoprazolu, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

<b>Częstość</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>					
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			Agranulocytoza	Leukopenia, Trombocytopenia, Pancytopenia	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			Hiperlipidemia i wzrost stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol), Zmiany masy ciała		Hiponatremia, Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), Hipokalcemia <sup>(1)</sup> , Hipokaliemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Zaburzenia snu	Depresja (i każde nasilenie objawów)	Dezorientacja (i każde nasilenie objawów)	Omamy, Splątanie (szczególnie u pacjentów z czynnikiem predysponującym oraz nasilenie objawów, w przypadku wcześniejszego wystąpienia zaburzenia)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Ból głowy, Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezja
<i>Zaburzenia oka</i>			Zaburzenia widzenia / nieostre widzenie		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Polipy dna	Biegunka, Nudności /			

<b>Częstość</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>					
	żołądka (łagodnie)	wymioty, Uczucie pełności i wzdęcia, Zaparcia, Suchość w jamie ustnej, Ból i dyskomfort brzucha			
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, $\gamma$ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby, Żółtaczką, Niewydolność komórek wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka / wykwity / wypryski Świąd	Pokrzywka, Obrzęk naczynioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona, Zespół Lyella, Rumień wielopostaciowy, Wrażliwość na światło, Podostra postać tocznia rumieniowatego skórno (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Złamanie kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Ból stawów, Ból mięśni		Skurcze mięśni <sup>(2)</sup>



<b>Częstość</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>					
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					Śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwą progresją do niewydolności nerek)
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Ginekomastia		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Astenia, zmęczenie i ogólne złe samopoczucie	Wzrost temperatury ciała, Obrzęk obwodowy		

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

<sup>(2)</sup> Skurcze mięśni wynikające z zaburzenia gospodarki elektrolitowej

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane objawy przedawkowania pantoprazolu 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: A02B C02.

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku specyficznego działania na komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Pantoprazol jest przekształcany do czynnej postaci w kwaśnym pH kanalików komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność  $H^+/K^+$  - ATP-azy, enzymu biorącego udział w końcowym etapie syntezy kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego zależy od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego.

U większości pacjentów objawy choroby ustępują po 2 tygodniach leczenia. Podobnie, jak w przypadku innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych  $H_2$ , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, a tym samym wtórne zwiększenie wydzielania gastryny, proporcjonalne do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem na poziomie receptora komórkowego, może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od czynnika pobudzającego wydzielanie (np. acetylocholino, histaminy, gastryny). Działanie leku jest takie samo niezależnie od tego, czy jest podany doustnie czy dożylnie.

Pod wpływem pantoprazolu dochodzi do zwiększenia wydzielania gastryny na czczo. Podczas krótkotrwałego stosowania pantoprazolu stężenia gastryny w większości przypadków nie przekraczają górnej granicy normy. Długotrwałe stosowanie pantoprazolu powoduje 2-krotne zwiększenie stężenia gastryny u większości pacjentów. Jedynie w pojedynczych przypadkach odnotowano nadmierne zwiększenie stężenia gastryny. W następstwie u niektórych pacjentów stosujących lek długotrwałe stwierdzono nieznaczne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Wyniki dotychczasowych badań (patrz punkt 5.3) wykluczają powstawanie u ludzi postaci przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka.

W przypadku długotrwałego stosowania pantoprazolu, trwającego dłużej niż rok, nie można całkowicie wykluczyć działania leku na parametry czynności gruczołu tarczowego i na aktywność enzymów wątrobowych, który odnotowano w badaniach na zwierzętach.

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 neuroendokrynych. 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

#### Farmakokinetyka ogólna

Pantoprazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne występuje już po podaniu 20 mg w dawce pojedynczej. Maksymalne stężenie w surowicy krwi, wynoszące około 1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ , występuje po około 2 godzinach od podania leku. Wartość nie zmienia się po wielokrotnym podaniu pantoprazolu.

Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg, a klirens - około 0,1 l/h/kg. Okres półtrwania pantoprazolu w końcowej fazie eliminacji wynosi około 1 godziny. Odnotowano, że u kilku pacjentów eliminacja była opóźniona. Ze względu na specyficzne działanie pantoprazolu w komórkach

okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania leku (zahamowanie wydzielania kwasu).

Parametry farmakokinetyczne pantoprazolu nie różnią się po jego podaniu w dawce pojedynczej i wielokrotnej. Pantoprazol w zakresie dawek od 10 mg do 80 mg wykazuje kinetykę liniową zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Wiązanie pantoprazolu z białkami surowicy wynosi około 98%. Pantoprazol jest niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie. Większość metabolitów jest wydalana z moczem (około 80%), pozostałe są wydalane z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z kwasem siarkowym. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie różni się znacząco od okresu półtrwania pantoprazolu.

#### Biodostępność

Pantoprazol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność pantoprazolu podanego w tabletkach wynosi około 77%. Jednoczesne spożywanie pokarmu lub stosowanie leków zobojętniających kwas solny nie wpływa na powierzchnię pola pod krzywą stężenia leku w zależności od czasu (AUC) lub na wielkość maksymalnego stężenia w surowicy, a w następstwie na biodostępność pantoprazolu. Jednoczesne spożycie pokarmu może opóźnić wchłanianie pantoprazolu do 2 godzin lub dłużej.

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). Podobnie, jak u zdrowych ochotników, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedynie bardzo niewielka ilość pantoprazolu jest usuwana za pomocą dializy, chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (od 2 do 3 h), pomimo to wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do jego kumulacji w organizmie.

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B w klasyfikacji Child-Pugh) okres półtrwania pantoprazolu wydłuża się do ~7-9 godzin, a wartości AUC zwiększają się ~5-7-krotnie. Maksymalne stężenie pantoprazolu w surowicy zwiększa się nieznacznie (1,5-krotnie) w porównaniu ze stężeniem u zdrowych ochotników.

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC i  $C_{max}$  u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami nie ma znaczenia klinicznego.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 lub 40 mg pantoprazolu dzieciom w wieku 5-16 lat wartości AUC i  $C_{max}$  odpowiadały zakresowi wartości dla dorosłych.

Po podaniu pojedynczej dożylnej dawki pantoprazolu 0,8 lub 1,6 mg/kg masy ciała dzieciom w wieku 2-16 lat, 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 dwuletnim badaniu rakotwórczego działania pantoprazolu stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych u szczurów. Ponadto, w jednym badaniu, w przedżołądku szczurów, stwierdzono występowanie brodawczaków płaskonabłonkowych. Mechanizm powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione pochodne benzoimidazolu został dokładnie poznany i jest reakcją

wtórną na znaczne zwiększenie stężenia gastryny w surowicy, które stwierdzono u szczurów podczas długotrwałego stosowania leku.

W dwuletnich badaniach nad gryzoniami odnotowano występowanie zwiększonej ilości guzów wątroby u szczurów (tylko w jednym badaniu u szczurów) i samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W jednym, dwuletnim badaniu u szczurów, otrzymujących największe dawki leku (200 mg/kg mc.) odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych gruczołu tarczowego. Ma to związek z zaburzeniami rozpadu tyroksyny w wątrobie szczura, spowodowanymi działaniem pantoprazolu. Ponieważ dawki terapeutyczne pantoprazolu stosowane u ludzi są małe, nie oczekuje się wystąpienia działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniach nie wykazano wpływu na płodność lub działania teratogennego pantoprazolu. Pantoprazol w dawkach większych niż 5 mg/kg mc. na dobę opóźniał proces kostnienia u szczurów.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku do krążenia płodowego w zaawansowanej ciąży. Następstwem tego było zwiększenie stężenia pantoprazolu u płodu na krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Maltitol  
Krospowidon typ B  
Karmeloza sodowa  
Sodu węglan bezwodny  
Wapnia stearynian.

*Otoczka tabletki:*

Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Lecytyna sojowa  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Sodu węglan bezwodny  
Kopolimer (1:1) kwasu metakrylowego i akrylanu etylu  
Trietylu cytrynian.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blistry z folii Al/Al: 5 lat.  
Butelki HDPE: 5 lat.

Produkt leczniczy należy zużyć w okresie 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Al/Al zawierające po 2 (zestaw startowy), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10 x 14) (5 x 28), 154, 196, 280 (20 x 14) (10 x 28), 500, 700 (5 x 140) tabletek dojelitowych.

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu i substancją pochłaniającą wilgoć, zawierające po 2 (zestaw startowy), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30 x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10 x 14) (5 x 28), 154, 196, 280 (20 x 14) (10 x 28), 500, 700 (5 x 140) tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

STADA Arzneimittel AG; Stadastrasse 2-18; 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

14743

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.12.2016

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

02.03.2017