

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol PHARMLINE, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pantoprazol PHARMLINE 40 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- Refluksowym zapaleniu przełyku.
- Chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy.
- Zespole Zollingera-Ellisona oraz innych patologicznych stanach związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny oraz pod odpowiednim nadzorem lekarskim.

Podawanie dożylnie produktu leczniczego Pantoprazol PHARMLINE zalecane jest wyłącznie wtedy, gdy podanie doustne nie jest odpowiednie. Dostępne dane dotyczą stosowania dożylnego produktu do 7 dni.

Jeżeli tylko możliwe jest rozpoczęcie terapii doustnej, leczenie dożylnie pantoprazolem należy przerwać i zastąpić podawaniem 40 mg pantoprazolu doustnie.

Dawkowanie

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku

Zalecana dawka dożylna to jedna fiolka produktu leczniczego Pantoprazol PHARMLINE (40 mg) na dobę.

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

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów patologicznych związanych z nadmiernym wydzielaniem należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg produktu leczniczego

Pantoprazol PHARMLINE podawanego dożylnie. Następnie dawka może zostać zwiększona lub zmniejszona w zależności od potrzeb, na podstawie pomiarów wydzielania kwasu solnego w żołądku. 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 jest to wymagane do odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego w żołądku.

W przypadkach wymagających szybkiej kontroli wydzielania kwasu solnego u większości pacjentów wystarczy podanie dawki początkowej równej 2 x 80 mg pantoprazolu dożylnie w celu zmniejszenia wydzielania kwasu solnego do wartości docelowej ($< 10 \text{ mEq/godz.}$) w ciągu godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (pół fiolki zawierającej 40 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pantoprazolu dożylnie u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. W związku z tym nie zaleca się stosowania pantoprazolu dożylnie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Obecnie dostępne dane przedstawione są w punkcie 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Gotowy do podania roztwór przygotowuje się w 10 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcja przygotowania, patrz punkt 6.6. Tak przygotowany roztwór może być podawany bezpośrednio lub po wymieszaniu ze 100 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań 55 mg/ml (5%).

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie w ciągu 2-15 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

Nowotwór żołądka

Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźniać jego rozpoznanie. W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (np. znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość lub 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

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, ze względu na znaczne zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.5).

Zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez bakterie

Leczenie pantoprazolem może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka wystąpienia zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* lub *C. difficile*.

Hipomagnezemia

W przypadku pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (IPP), takimi jak pantoprazol, przez przynajmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano ciężką hipomagnezemię. Mogą wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemu, takie jak zmęczenie, tężycza, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz komorowe zaburzenia rytmu, ale mogą one zaczynać się niepostrzeżenie i zostać niezauważone. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii lub hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów hipomagnezemia (oraz hipokalcemia lub hipokaliemia związana z hipomagnezemią) ustępowała po uzupełnieniu magnezu i przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej.

W przypadku pacjentów, u których przewiduje się przedłużone leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej w skojarzeniu z digoksyną lub produktami leczniczymi mogącymi wywołać hipomagnezemię (np. leki moczopędne), pracownicy należący do fachowego personelu medycznego powinni rozważyć wykonanie badania stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia z użyciem inhibitorów pompy protonowej oraz okresowo w trakcie leczenia.

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli są stosowane w dużych dawkach i przez długi okres czasu (> 1 rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania kości biodrowej, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub przy obecności innych uznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć całkowite ryzyko złamania o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami. Pacjenci należący grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i powinni mieć zapewnioną odpowiednią suplementację witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkim występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, i jeśli towarzyszy im ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania produktu Pantoprazol PHARMLINE. 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 produktem Pantoprazol PHARMLINE na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nie powróciły do zakresu referencyjnego, pomiary należy powtórzyć 14 dni po zaprzestaniu leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, 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 przeciwczyrnicze, jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i inne leki 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 nieuniknione jest jednoczesne podanie inhibitorów proteazy wirusa HIV z inhibitorem pompy protonowej zaleca się bardzo dokładną kontrolę stanu klinicznego pacjenta (np. miano wirusa). Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora proteazy HIV.

Przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Pantoprazol nie wpływał na parametry farmakokinetyczne jednocześnie stosowanej warfaryny, fenprokumonu lub na wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Istnieją jednak doniesienia o zwiększeniu wartości INR i wydłużeniu czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej i warfarynę lub fenprokumon. Wzrost wartości INR oraz czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. U pacjentów leczonych jednocześnie pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonom konieczna może być kontrola wzrostu wskaźnika INR oraz czasu protrombinowego.

Metotreksat

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie duże dawki metotreksatu (np. 300 mg) i inhibitory pompy protonowej obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Dlatego też w przypadku stosowania dużych dawek metotreksatu, np. w leczeniu raka i łuszczycy, może być konieczne rozważenie czasowego odstawienia pantoprazolu.

Inne badania interakcji

Pantoprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, natomiast inne szlaki metaboliczne to utlenienie przez CYP3A4.

Badania interakcji z produktami leczniczymi również metabolizowanymi tymi szlakami, 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 szeregu badań interakcji wykazały, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych, metabolizowanych przez CYP1A2 (tj. kofeina, teofilina), CYP2C9 (tj. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2E1 (tj. etanol) oraz nie zakłóca zależnego od glikoproteiny P wchłaniania digoksyny.

Nie stwierdzono interakcji z podawanymi jednocześnie lekami zobojętniającymi kwas solny.

Przeprowadzono również badania interakcji, w których podawano jednocześnie pantoprazol z niektórymi antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksycyliną). Nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie 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.

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).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Pantoprazol PHARMLINE 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 donoszono o takim przenikaniu do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia. Dlatego też podczas podejmowania decyzji o przerywaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Pantoprazol PHARMLINE 40 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy uwzględnić korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia produktem Pantoprazol PHARMLINE.

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 wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów leczonych pantoprazolem mogą wystąpić działania niepożądane.

W poniższej tabeli zamieszczono listę działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia pantoprazolem, uszeregowanych według następującej częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), 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 występowania działań niepożądanych, dlatego ich częstość jest oznaczona, jako „nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
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 ⁽¹⁾ , Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie agrawacje)	Dezorientacja (i jej zaostrzenie)	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			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		brzuszej i wzdęcia, Zaparcie, Suchość w jamie ustnej, Ból brzucha i dyskomfort			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie miększu wątroby; Żółtaczka; Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna/ wyprysk / wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczyńioruchowy		Zespół Stevensa-Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4). Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie kości biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcze mięśni ⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. <i>tubulointerstitial nephritis</i> , TIN) (z możliwym rozwojem do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		

Częstość występowania	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Zwiększona temperatura ciała; Obrzęki obwodowe		

¹. Hipokalcemia w związku z hipomagnezemią (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 181C

PL-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 o działaniu ogólnoustrojowym, wynoszące do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie ulega łatwo dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia poza leczeniem objawowym i wspomagającym, nie można sformułować szczególnych 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.

Pantoprazol ulega przekształceniu do postaci czynnej w kwaśnym środowisku w komórkach okładzinowych, gdzie hamuje aktywność enzymu H^+/K^+ -ATP-azy, tzn. końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Hamowanie to jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu. U większości pacjentów ustąpienie objawów następuje w ciągu 2 tygodni. Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora

H₂, leczenie pantoprazolem zmniejsza kwasność soku żołądkowego i tym samym zwiększa ilość gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwasności. 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). Efekt jest taki sam niezależnie od tego, czy produkt jest podawany doustnie, czy dożylnie.

Działania farmakodynamiczne

Stężenie 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 podwaja się. Jednak nadmierny wzrost występuje jednak tylko w pojedynczych przypadkach. W rezultacie w niewielkiej liczbie przypadków podczas długotrwałego leczenia obserwuje się łagodny do umiarkowanego wzrost liczby specyficznych komórek endokrynnych (ang. *enterochromaffin-like cell*, ECL) w żołądku (rozrost gruczolakowaty prosty). Jednakże, zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, u ludzi nie zaobserwowano powstawania prekursorów rakowiaka (atypowego rozrostu) lub rakowiaków żołądka, jak stwierdzono w doświadczeniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

Zgodnie z wynikami badań na zwierzętach nie można całkowicie wykluczyć wpływu długotrwałego leczenia pantoprazolem, ponad jeden rok, 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 zmniejszonej kwasności w żołądku. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ogólna

Farmakokinetyka nie zmienia się po podaniu pojedynczym lub wielokrotnym. W zakresie dawek od 10 mg do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu krwi ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19 z późniejszym sprzężaniem z siarczanem, inny szlak metaboliczny to utlenienie przez CYP3A4.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Opisano kilka przypadków opóźnionej eliminacji. Ze względu na swoiste wiązanie pantoprazolu z pompami protonowymi komórek okładzinowych, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowaniem wydzielania kwasu solnego).

Wydalanie nerkowe stanowi główną drogę eliminacji (około 80%) metabolitów pantoprazolu; pozostała część jest wydalana z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężony z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) jest niewiele dłuższy niż pantoprazolu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci słabo metabolizujący

Około 3% populacji europejskiej nie posiada funkcjonalnego enzymu CYP2C19 i określa się je jako osoby słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm pantoprazolu katalizuje prawdopodobnie głównie CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu była około 6 razy większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z funkcjonalnym enzymem CYP2C19 (szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było zwiększone o około 60%. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się zmniejszenia dawki pantoprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów dializowanych). Podobnie jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedynie niewielkie ilości pantoprazolu usuwane są metodą dializy. Chociaż główny metabolit ma umiarkowanie wydłużony okres półtrwania (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie, zatem nie dochodzi do kumulacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż u pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa) okres półtrwania wzrósł od 7 do 9 godzin, a wartości AUC zwiększały się 5 do 7 razy, jednak maksymalne stężenie w surowicy zwiększało się tylko nieznacznie 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi.

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 także nie jest klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

Po dożylnym podaniu pantoprazolu w pojedynczych dawkach 0,8 lub 1,6 mg/kg mc. dzieciom w wieku 2-16 lat nie stwierdzono istotnego związku między klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała dziecka. 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 na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto stwierdzono obecność brodawczaków płaskonabłonkowych w przedżołądku szczurów. 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 na gryzoniach zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co zostało zinterpretowane jako spowodowane wysokim tempem metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W przypadku szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg) zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane z indukowanymi przez pantoprazol zmianami w rozkładzie tyroksyny w wątrobie szczura. Ponieważ dawka terapeutyczna u ludzi jest niska, nie oczekuje się szkodliwego wpływu na tarczycę.

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}) około 2x większej niż ekspozycja kliniczna u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po okresie 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 w porównaniu do małej dawki 5 mg/kg zastosowanej w tym badaniu.

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

Badania u szczurów dotyczące przenikania przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie 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

Disodu edetynian

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

2 lata

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

Po rekonstytucji wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 12 godzin w temperaturze 25°C.

Po rekonstytucji, a następnie rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze 25°C.

Po rekonstytucji, a następnie rozcieńczeniu w 100 ml jednowodnego roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 55 mg/ml (5%), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 6 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutylovej i zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10 i 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Gotowy do użycia roztwór przygotowuje się, wstrzykując 10 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek.

Po rekonstytucji produkt jest przejrzystym, żółtawym roztworem. Roztwór ten można podawać bezpośrednio lub po wymieszaniu z 100 ml 9 mg/ml (0,9%) fizjologicznego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 100 ml 55 mg/ml (5%) roztworu glukozy jednowodnej do wstrzykiwań. Do rozcieńczania należy używać pojemników szklanych lub plastikowych.

Produktu leczniczego Pantoprazol PHARMLINE 40 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań nie należy przygotowywać ani mieszać z rozpuszczalnikami innymi niż wymienione wyżej.

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez 2-15 minut.

Zawartość fiolki jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku dożylnego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub produkt, którego wygląd uległ zmianie (np. jeśli widoczne jest zmętnienie lub osad), należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmline Company Sp. z o. o.
ul. Juliana Ursyna Niemcewicza 17/11
02-306 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO