

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pantoprazole Mylan, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

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

Po rekonstytucji w 10 ml rozpuszczalnika roztwór zawiera 4 mg/ml pantoprazolu.

Substancje pomocnicze: Każda fiolka zawiera 1 mg cytrynianu sodu (bezwodnego)

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

- Refluksowe zapalenie przełyku
- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
- Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

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

#### Dawkowanie

Podawanie dożylnie produktu Pantoprazole Mylan zalecane jest wyłącznie w przypadku, gdy nie można zastosować pantoprazolu w postaci doustnej. Dostępne dane dotyczą stosowania dożylnego produktu do 7 dni. Jeżeli tylko będzie możliwe rozpoczęcie terapii doustnej, leczenie dożylnie produktem Pantoprazole należy przerwać i zastąpić podawaniem pantoprazolu w dawce 40 mg doustnie.

*Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku*

Zalecana dawka dożylna to jedna fiolka (40 mg pantoprazolu) produktu Pantoprazole na dobę.

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

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg produktu Pantoprazole Mylan. Następnie dawka może zostać zwiększona lub zmniejszona w zależności od potrzeb, na podstawie wyników badań 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 należy jej stosować dłużej, niż to konieczne do uzyskania odpowiedniego hamowania wydzielania kwasu. W przypadku, gdy wymagane jest szybkie osiągnięcie hamowania wydzielania kwasu, dawka początkowa 2 x 80 mg produktu Pantoprazole u większości pacjentów jest wystarczająca do zmniejszenia w ciągu 1 godziny ilości wydzielanego kwasu do pożądanego zakresu (<10 mEq/h)

### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Dlatego też produkt Pantoprazole 40 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, do czasu uzyskania dalszych danych nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

### Sposób podawania

Gotowy do podania roztwór otrzymuje się przez rozpuszczenie w 10 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6. Tak przygotowany roztwór może być podawany bezpośrednio lub po wymieszaniu ze 100 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowany roztwór musi być wykorzystany w ciągu 24 godzin.

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

Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia i pod odpowiednim nadzorem medycznym.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### Wystąpienie objawów alarmowych

W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smoliste stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie. Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

### Równoczesne podawanie z atazanawirem

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

### 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 produktu Pantoprazole może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

### Hipomagnezemia

Zgłaszano ciężką hipomagnezemię u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków – przez rok. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, ale mogą one również zaczynać się niepostrzeżenie i zostać niezauważone. U większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia, następowała poprawa po suplementacji magnezu i przerwaniu podawania inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej w skojarzeniu z digoksyną lub lekami, które mogą powodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), należy rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przez rozpoczęciem podawania leku z grupy PPI oraz okresowo podczas leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeżeli są stosowane w dużych dawkach i przez dłuższy czas (>1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych rozpoznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10–40%. Częściowo może to wynikać z innych czynników ryzyka. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni

otrzymywać leczenie zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Należy zapewnić u nich również odpowiednią podać witaminy D i wapnia.

#### Podostry skórny toczeń rumieniowaty (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej związane jest w bardzo rzadkich przypadkach z SCLE (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*). W przypadku wystąpienia uszkodzeń, zwłaszcza w obrębie obszarów nasłonecznionych skóry i jeśli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien skontaktować się bezwzględnie z lekarzem, który powinien rozważyć przerwanie stosowania pantoprazolu. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w trakcie stosowania z innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać wyniki badań wykrywających obecność guzów neuroendokrynych. W celu uniknięcia tego zakłócenia, należy przerwać leczenie lekiem Omeprazol Mylan na conajmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartość stężenia CgA i gastryny nie wróciły do zakresu referencyjnego, pomiar należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

#### Sód

Ten lek zawiera sód w ilości mniejszej niż 1 mmol (23 mg) na fiolkę, tzn. jest „praktycznie wolny od sodu”.

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

#### Wpływ pantoprazolu na wchłanianie innych leków

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

#### Leki stosowane w terapii zakażenia wirusem HIV (atazanawir)

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

#### Przeciwwązrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem a fenprokumonom 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 przeciwwązrzepowymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonom 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 przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P-450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

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

Wyniki z zakresu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksydam, 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 żadnych znaczących klinicznie interakcji.

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

### Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi. Leku Pantoprazole Mylan nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że pantoprazol przenika do mleka ludzkiego. Stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet. Dlatego też decyzja o kontynuowaniu/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/przerwaniu leczenia produktem Pantoprazole Mylan powinna uwzględniać korzyść z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia tym produktem dla kobiety.

## **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 u pacjenta pojawią się wymienione objawy, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w miejscu wstrzyknięcia jest zakrzepowe zapalenie żyły. Biegunka i ból głowy występowały u około 1% pacjentów.

W poniższej tabeli objawy niepożądane 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 ( $<1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W przypadku wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu nie ma możliwości przyporządkowania częstości i z tego względu zostały wymienione w grupie o nieznaney częstości.

W każdej grupie częstości działania niepożądane wymieniono w kolejności od działań najbardziej istotnych do najmniej istotnych.

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

<b>Częstość</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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (4.4))
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		

Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy trawieńcowe (łagodne)	Biegunka; nudności / wymioty; uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; zaparcia; suchość w jamie ustnej; ból i dyskomfort w nadbrzuszu			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, GGTP)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby; żółtaczką; niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna / wyprysk / wykwity skórne, świąd	Pokrzywka, obrzęk naczyńiorucho wy		Zespół Stevens–Johnsona; zespół Lyella; rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, podostry skórny toczeń rumieniowaty (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa	Ból stawów, ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia	Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		



## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

### 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.

#### Działanie farmakodynamiczne

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 lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 enterochromofinopodobnych 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 leczenia pantoprazolem trwa ponad rok, zgodnie z wynikami badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu pantoprazolu na parametry czynności tarczycy.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Z powodu zmniejszenia kwaśności żołądka zwiększa się również stężenie CgA. Zwiększone stężenie 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 pomiarami stężenia CgA. Umożliwi to powrót stężeniom CgA, które mogły zostać fałszywie zwiększone w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ogólna farmakokinetyka

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

### Dystrybucja

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

### Eliminacja

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. 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 surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest dużo dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

### *Charakterystyka u pacjentów/szczególne grupy pacjentów*

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

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u 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.

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

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenie maksymalne (ang. Cmax) u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie istotne.

### *Dzieci*

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 uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i 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 przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego 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 tarczycy.

W badaniach wpływu na reprodukcję zaobserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawkę większą niż 5 mg/kg.

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Cytrynian sodu (bezwodny)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem fiolki: 2 lata

W temperaturze 25°C stabilność chemiczna i fizyczna roztworu po rekonstytucji lub rekonstytucji i rozcieńczeniu wynosi 24 godziny.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt należy zastosować niezwłocznie.

Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za ustalenie okresu i warunków przechowywania przygotowanego produktu odpowiada użytkownik.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamykana ciemnoszarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Produkt leczniczy Pantoprazole Mylan jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 5, 10 lub 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Gotowy do podania roztwór otrzymuje się przez wstrzyknięcie 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek. Czas rekonstytucji nie powinien być dłuższy niż 1 minuta. Po rekonstytucji produkt ma wygląd przejrzystego bezbarwnego roztworu. Ten roztwór może być podawany bezpośrednio lub po wymieszaniu ze 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do wstrzykiwań. Do rozcieńczania należy używać szklanych lub plastikowych pojemników.

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

Zawartość fiolki przeznaczona jest do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy wyrzucić niezwłocznie po pierwszym zastosowaniu.

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

21910

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

05/06/2014

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

03/2017