

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały do białawego, porowaty „krążek” lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Podawanie dożylnie Pantoprazole Genoptim zalecane jest wyłącznie w przypadku, gdy nie można zastosować pantoprazolu w postaci doustnej. Dostępne dane dotyczą stosowania dożylnego produktu do 7 dni. Jeżeli tylko możliwe jest rozpoczęcie terapii doustnej, leczenie produktem Pantoprazole Genoptim powinno być przerwane i zastąpione podawaniem 40 mg pantoprazolu w postaci tabletek.

Dawkowanie

Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy oraz refluksowe zapalenie przełyku Zalecana dawka dożylna to jedna fiolka (40 mg pantoprazolu) produktu Pantoprazole Genoptim 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 Genoptim.

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 powinna być ona stosowana 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 Genoptim u większości pacjentów jest wystarczająca do zmniejszenia w ciągu 1 godziny ilości wydzielanego kwasu do pożądanego zakresu (<10 mEq/h).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy przekraczać dobowej dawki 20 mg pantoprazolu (pół fiołki zawierającej 40 mg pantoprazolu) u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 produktu Pantoprazole Genoptim, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Dlatego też produkt Pantoprazole Genoptim, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

Obecnie dostępne dane są przedstawione w punkcie 5.2, jednakże brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Gotowy do podania roztwór otrzymuje się przez rozpuszczenie proszku w 10 ml, 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (o stężeniu 9 mg/ml). Instrukcja przygotowania, patrz punkt 6.6.

Tak przygotowany roztwór może być podawany bezpośrednio bądź po wymieszaniu ze 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (o stężeniu 9 mg/ml) lub ze 100 ml 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (o stężeniu 55 mg/ml).

Przygotowany roztwór musi być wykorzystany w ciągu 12 godzin. Produkt leczniczy należy podawać dożylnie w ciągu 2 do 15 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzimidazole 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 opóźnić jego rozpoznanie. W przypadku wystąpienia objawów alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe.

Należy rozważyć dalsze badania w przypadku pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów

wątrobowych. 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, gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.5).

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Leczenie produktem Pantoprazole Genoptim może powodować niewielki wzrost ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych bakteriami z rodziny *Salmonella* i *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, 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.

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

Złamania kości

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (trwającej powyżej 1 roku), może nieznacznie zwiększyć ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Pantoprazole Genoptim.

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 chromatograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Pantoprazole Genoptim 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.

Każda fiolka produktu leczniczego Pantoprazole Genoptim zawiera 1 mg disodu edetynianu. 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 przeciwgrzybicze, jak ketokonazol, itraconazol, 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 konieczne jest jednoczesne podanie inhibitorów proteazy wirusa HIV z inhibitorem pompy protonowej zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (np. miano wirusa). Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg pantoprazolu na dobę. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora proteazy wirusa HIV.

Przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

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

Metotreksat

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

Inne badania dotyczące interakcji

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

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

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

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

(np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie koliduje z zależnym od p-glikoproteiny wchłanianiem digoksyny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami zobojętniającymi kwas solny.

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

Produkty lecznicze, które hamują lub indukują CYP2C19

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

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

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 produkt Pantoprazole Genoptim powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód i noworodka. W badaniach na zwierzętach stwierdzono szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu Pantoprazole Genoptim w trakcie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego jednak istnieją doniesienia o takim przenikaniu. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego też należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać się od stosowania produktu Pantoprazole Genoptim biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono zaburzenia płodności po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pantoprazol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (ang. ADRs - *adverse drug reactions*). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania. Biegunka i ból głowy występują u około 1% pacjentów.

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie jest możliwe zastosowanie klasyfikacji częstości, dlatego ich częstość jest oznaczona jako „nieznana”.

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

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

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów					
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 wszystkie agrawacje)	omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku		parestezje

Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia/ niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	polipy dna żołądka (łagodne)	biegunka, nudności / wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w nadbrzuszu			mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	zwiększenie stężenia bilirubiny		uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna / wyprysk / wykwity skórne, świąd	pokrzywka, obrzęk naczyń naczynioruchowy		zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	bóle stawów; bóle mięśni		skurcze mięśni ⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					śródmiażdżowe zapalenie nerek (z możliwością pogorszenia czynności nerek do niewydolności nerek)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	podwyższenie temperatury ciała, obrzęki obwodowe		

1. Hipokalcemia w połączeniu z hipomagnezemią
2. Skurcze mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie w ciągu 2 minut były dobrze tolerowane. Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym, brak właściwych zaleceń terapeutycznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H⁺K⁺-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 H₂, 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.

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasowości wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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.

Metabolizm

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

Eliminacja

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/h/kg. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalania. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu). Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzężany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu

(około 1,5 godziny) nie jest wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci słabo metabolizujący

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie). Tak jak w przypadku zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Childa) okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartości AUC (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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Po 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 klirenssem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami. W dwuletnich badaniach zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W przypadku szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy.

Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

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

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

Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Produkt przed otwarciem: 2 lata

Fizyczną i chemiczną trwałość rozpuszczonego i rozcieńczonego roztworu do stosowania dożylnego wykazano w okresie 12 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

Ze względu na zachowanie czystości mikrobiologicznej, roztwór należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli roztwór nie zostanie wykorzystany natychmiast po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I), zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem, zawierająca 40 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w tekturowym pudełku.

Opakowanie: 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

10 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Gotowy do podania roztwór otrzymuje się przez wstrzyknięcie 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (o stężeniu 9 mg/ml) do fiolki zawierającej proszek. Po przygotowaniu produkt ma wygląd przejrzystego, bezbarwnego lub lekko żółtawego roztworu, pozbawionego cząstek widocznych gołym okiem. Tak przygotowany roztwór może być podawany bezpośrednio lub po zmieszaniu ze 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (o stężeniu 9 mg/ml) lub 100 ml 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (o stężeniu 55 mg/ml).

Do rozcieńczania należy używać szklanych lub plastikowych pojemników.

Ze względu na zachowanie czystości mikrobiologicznej, roztwór należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu.

Pantoprazole Genoptim nie powinien być rekonstruowany ani mieszany z rozpuszczalnikami innymi niż podane powyżej.

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

Zawartość fiolki przeznaczona jest do jednorazowego użytku. Każdą ilość produktu pozostającą w fiolce lub produkt, którego wygląd uległ zmianie (np. jeśli wystąpiło zmętnienie roztworu lub wytrącenie osadu) należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26206

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.11.2021