

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IPP, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 40 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*) w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Proszek w kolorze białym do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Refluksowe zapalenie przełyku.
- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
- Zespół Zollingera-Ellisona i inne zaburzenia przebiegające z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy powinien być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny i pod odpowiednim nadzorem lekarza.

Dożylnie podawanie produktu IPP zalecane jest wyłącznie wtedy, gdy podanie doustne nie jest odpowiednie. Dostępne dane dotyczą dożylnego podawania pantoprazolu przez okres do 7 dni. Dlatego gdy tylko możliwe stanie się leczenie doustne, leczenie dożylnie należy przerwać i rozpocząć podawanie doustne pantoprazolu o mocy 40 mg.

Dawkowanie

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku

Zalecaną dawką dożylną jest jedna fiolka produktu IPP (40 mg pantoprazolu) na dobę.

Zespół Zollingera-Ellisona i inne zaburzenia przebiegające z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

W długotrwałym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń przebiegających z nieprawidłowym, nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, leczenie można rozpocząć od dawki dobowej 80 mg produktu IPP. Następnie dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć na podstawie oznaczeń kwasu solnego. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podzielić i podawać w postaci dwóch dawek na dobę. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg na dobę, ale nie dłużej niż jest to konieczne dla uzyskania odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego.

Jeśli konieczne jest szybkie zmniejszenie wydzielania kwasu, u większości pacjentów dożylnie podanie produktu IPP w dawce początkowej 2 x 80 mg jest wystarczające do uzyskania w ciągu 1 godziny wydzielania w zakresie docelowym (<10 mEq/godz).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania większej dawki dobowej pantoprazolu niż 20 mg (pół fiołki 40 mg).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania produktu IPP pacjentom w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ustalono u nich bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

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

Sposób podawania

Gotowy do podania roztwór przygotowuje się w 10 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Sposób przygotowania roztworu, patrz punkt 6.6. Przygotowany roztwór można podawać bezpośrednio lub po zmieszaniu ze 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% (55 mg/ml) roztworu glukozy jednowodnej do wstrzykiwań.

Roztwór musi być zużyty w ciągu 12 godzin po przygotowaniu.

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez 2 do 15 minut.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwór złośliwy żołądka

Leczenie pantoprazolem może maskować objawy nowotworu żołądka i opóźnić jego rozpoznanie. W razie wystąpienia alarmujących objawów (np. znacznego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów, niedokrwistości lub smolistych stolców) i podejrzenia lub stwierdzenia wrzodu żołądka, należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru choroby.

Jeśli mimo właściwego leczenia objawy utrzymują się, należy rozważyć dalszą diagnostykę.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy podczas leczenia regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Jeśli aktywność enzymów wątrobowych zwiększy się, należy przerwać podawanie leku (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu i inhibitorów proteazy HIV, których wchłanianie jest zależne od kwasności (pH) soku żołądkowego (takich jak atazanawir), ze względu na znaczące zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.5).

Zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez bakterie

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

wszystkie inhibitory pompy protonowej, może zwiększyć liczbę bakterii obecnych zwykle w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące (w większości przypadków przez rok) notowano ciężką hipomagnezemię. Może się ona manifestować ciężkimi objawami (takimi jak uczucie zmęczenia, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca), które czasem pojawiają się niepostrzeżenie i które można przeoczyć. U większości pacjentów hipomagnezemia wyrównywała się po podaniu magnezu i przerwaniu stosowania inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy otrzymują inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną bądź z produktami leczniczymi powodującymi hipomagnezemię (np. lekami moczopędnymi), lekarze powinni rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (ponad 1 rok) mogą umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub osób z innymi znanymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Przyczyną tego wzrostu mogą być w niektórych przypadkach inne czynniki ryzyka. Pacjentom zagrożonym osteoporozą należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a także podawać odpowiednie ilości 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 IPP. 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

Zwiększone stężenie chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. W celu uniknięcia tego działania należy przerwać leczenie produktem IPP na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeśli po pomiarze wstępnym stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

IPP zawiera sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Ze względu na znaczne i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie innych produktów leczniczych, których biodostępność po podaniu doustnym zależy w znacznym stopniu od pH w żołądku, np. niektórych azolowych leków przeciwgrzybiczych (takich jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol) oraz innych produktów leczniczych, takich jak erlotynib.

Inhibitory proteazy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania pantoprazolu i inhibitorów proteazy HIV, których wchłanianie zależne jest od kwaśności (pH) soku żołądkowego (takich jak atazanawir), ze względu na znaczące zmniejszenie ich biodostępności (patrz punkt 4.4).

Jeśli skojarzone stosowanie inhibitorów proteazy HIV i inhibitorów pompy protonowej jest konieczne,

zaleca się ściśle kontrolowanie przebiegu leczenia (np. miano wirusa). Nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg pantoprazolu. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora proteazy HIV.

Leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Pantoprazol nie wpływał na parametry farmakokinetyczne jednocześnie stosowanej warfaryny lub fenprokumonu ani 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 fenprokumonu, Zwiększenie wartości obu parametrów może prowadzić do nieprawidłowych krwawień, a nawet zgonu. Dlatego u pacjentów leczonych pantoprazolem i warfaryną lub fenprokumonem może być konieczne kontrolowanie, czy nie następuje zwiększenie wartości współczynnika INR i czasu protrombinowego.

Metotreksat

Istnieją doniesienia, że jednoczesne stosowanie dużej dawki metotreksatu (np. 300 mg) i inhibitorów pompy protonowej zwiększa u niektórych pacjentów stężenie metotreksatu.

Dlatego w sytuacjach, gdy stosuje się duże dawki metotreksatu (np. w leczeniu raka lub 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 katalizowana przez izoenzym CYP2C19, a inną drogą przemiany jest utlenienie przy udziale izoenzymu CYP3A4.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji w badaniach z zastosowaniem innych produktów leczniczych metabolizowanych w tych samych procesach, takich jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol.

Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi produktami leczniczymi lub substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

Wyniki szeregu badań interakcji wykazały, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych, w którym udział bierze izoenzym CYP1A2 (tj. kofeina, teofilina), CYP2C9 (tj. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2E1 (tj. etanol) ani nie zakłóca wchłaniania digoksyny związanego z aktywnością p-glikoproteiny.

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 CYP2C19, takie jak fluwoksamina, mogą zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na pantoprazol. U pacjentów otrzymujących pantoprazol przez długi czas i w dużych dawkach lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć zmniejszenie jego dawki.

Produkty lecznicze, które indukują aktywność CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszyć stężenie w osoczu inhibitorów pompy protonowej, które są metabolizowane z udziałem tych enzymów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Umiarkowane liczebnie dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży (300-1000 przypadków) nie wskazują, aby pantoprazol wywoływał wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód i (lub) noworodka.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dla zachowania ostrożności najlepiej unikać stosowania produktu IPP w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że pantoprazol przenika do mleka matki. Istnieją doniesienia (choć niewystarczające) o przenikaniu pantoprazolu do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią noworodka i (lub) niemowlęcia. Dlatego przy podejmowaniu decyzji o przerwaniu karmienia piersią bądź o przerwaniu lub niepodjęciu leczenia produktem IPP należy brać pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia pantoprazolem dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie dowiodły, aby pantoprazol zaburzał płodność (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

Ocenia się, że u około 5% pacjentów leczonych pantoprazolem mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia. Biegunka i ból głowy występują u około 1% pacjentów.

Poniższa tabela zamieszcza listę działań niepożądanych notowanych podczas leczenia pantoprazolem, uszeregowanych według 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).

Żadnemu z działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie można przypisać określonej częstości, dlatego zakwalifikowano je do grupy „częstość nieznana”.

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

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu notowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość/ Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość 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 zwiększenie stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol);		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4) Hipokalcemia związana z

			Zmiany masy ciała		hipomagnezemią Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i jej zaostrenie)	Dezorientacja (i jej zaostrenie)	Omamy; Splątanie (zwłaszcza u pacjentów predysponowanych, a także nasilenie objawów już istniejących)
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/ niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; Nudności/ wymioty; Uczucie rozpierania w jamie brzusznej i wzdęcie; Zaparcie; Suchość w jamie ustnej; Ból brzucha i uczucie dyskomfortu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT);	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie mięszu wątroby; Żółtaczką; Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk 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 biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcze mięśni na skutek zaburzeń elektrolitowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (które może postępować do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu	Astenia, uczucie zmęczenia i złe samopoczucie	Zwiększona temperatura 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 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/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania u ludzi nie są znane.

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

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami, pantoprazol nie ulega łatwo dializie. W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia nie ma innych, szczególnych zaleceń terapeutycznych poza leczeniem objawowym i podtrzymującym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach wydzielania soku żołądkowego, inhibitory pompy protonowej. Kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol, podstawiona pochodna benzoimidazolu, hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku przez specyficzny wpływ na pompy protonowe 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. Stopień hamowania zależy od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów uzyskuje się w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej i wtórne, proporcjonalne do niego, zwiększenie wydzielania gastryny. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem w miejscu odległym od receptora komórkowego, może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Efekt jest taki sam niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie, czy dożylnie.

Działania farmakodynamiczne

Stężenie gastryny na czczo zwiększa się pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania stężenie to w większości przypadków nie przekracza górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny przeważnie podwaja się. Tylko w pojedynczych przypadkach występuje nadmierne zwiększenie wydzielania gastryny. W związku z tym podczas długotrwałego leczenia pantoprazolem w nielicznych przypadkach obserwuje się niewielkie do umiarkowanego zwiększenie ilości swoistych komórek wewnątrzwydzielniczych (ECL) w żołądku (rozrost prosty lub gruczolakowaty). Jak wynika jednak z dotychczasowych badań, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy) lub rakowiaków żołądka stwierdzanych w doświadczeniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), nie zostało zaobserwowane u ludzi.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również

zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badanie 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.

Jak wynika z badań na zwierzętach, nie można całkowicie wykluczyć wpływu długotrwałego leczenia pantoprazolem (dłuższego niż 1 rok) na parametry czynności hormonalnej tarczycy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna farmakokinetyka

Farmakokinetyka pantoprazolu nie zmienia się po podaniu pojedynczej dawki lub dawek wielokrotnych. W zakresie dawek od 10 mg do 80 mg kinetyka osoczowa pantoprazolu ma charakter liniowy zarówno pod podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Pantoprazol jest prawie wyłącznie metabolizowany w wątrobie. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przy udziale izoenzymu CYP2C19, po której następuje sprzężanie z kwasem siarkowym. Innym procesem metabolicznym jest utlenienie z udziałem izoenzymu CYP3A4.

Eliminacja/wydalanie

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 pompą protonową w komórkach okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje ze znacznie dłuższym czasem działania (hamowaniem wydzielania kwasu solnego).

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z wolnym metabolizmem

Około 3% Europejczyków nie posiada czynnego enzymu CYP2C19 i należy do grupy tzw. wolno metabolizującej. U takich osób metabolizm pantoprazolu katalizuje prawdopodobnie głównie izoenzym CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu była około sześciokrotnie większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z prawidłową aktywnością 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 dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów poddawanych dializie). Okres półtrwania pantoprazolu u tych pacjentów jest krótki, podobnie jak u osób zdrowych. Jedynie niewielkie ilości pantoprazolu usuwane są metodą dializy. Wprawdzie okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2 do 3 godzin), ale wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku w organizmie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (klasy A i B według Childa) okres półtrwania wydłużał się 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.

Osoby w podeszłym wieku

Nieznaczne zwiększenie wartości AUC i C_{max} u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi nie ma również znaczenia klinicznego.

Dzieci i młodzież

Po dożylnym podaniu pantoprazolu w pojedynczych dawkach 0,8 lub 1,6 mg/kg mc. dzieciom w wieku od 2 do 16 lat nie stwierdzono istotnego związku między klirensiem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała dziecka. Wartość AUC i objętość dystrybucji odpowiadały wynikom uzyskanym u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W trwających 2 lata badaniach działania rakotwórczego u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto stwierdzono obecność brodawczaków płaskonabłonkowych w przedżołądku szczurów. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka pod wpływem podstawionych benzoimidazoli był dokładnie badany, co pozwala na sformułowanie wniosku, że jest to reakcja wtórna na masywne zwiększenie stężenia gastryny w surowicy, które występuje u szczurów podczas długotrwałego stosowania dużych dawek leku. W trwających dwa lata badaniach u gryzoni obserwowano zwiększoną liczbę guzów wątroby u szczurów i u samic myszy. Zinterpretowano to, jako skutek dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

Nieznaczne zwiększenie częstości zmian nowotworowych w tarczycy obserwowano w grupie szczurów otrzymujących największą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg mc.). Występowanie tych nowotworów wiąże się ze zmianami rozpadu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawka lecznicza u człowieka jest mała, nie oczekuje się działań niepożądanych dotyczących tarczycy.

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt obserwowano jedynie nieznaczne działanie toksyczne dla płodów po podaniu dawek większych niż 5 mg/kg mc. Badania nie wykazały wpływu na płodność lub działania teratogennego. W badaniach na szczurach stwierdzono, że przenikanie leku przez łożysko zwiększa się w zaawansowanej ciąży. Z tego względu stężenie pantoprazolu u płodu zwiększa się na krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie przygotowywać ani nie mieszać produktu leczniczego z innymi roztworami, oprócz wymienionych w punktach 4.2 i 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem: 24 miesiące.

Wykazano, że roztwór uzyskany po rozpuszczeniu lub rozpuszczeniu i rozcieńczeniu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie

wykorzystany niezwłocznie po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozpuszczonego i rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki z bezbarwnego szkła (typu I) z gumowym czerwonym korkiem i aluminiowym wieczkiem z plastikową nakrywką ochronną, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 1, 5, 10 i 20 szklanych fiołek.

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 przygotowuje się przez wstrzyknięcie 10 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek. Przygotowany roztwór powinien być bezbarwny do bladżółtego. Taki roztwór można podawać bezpośrednio lub po zmieszaniu ze 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% (55 mg/ml) roztworu glukozy jednowodnej do wstrzykiwań. Do rozcieńczania należy używać szklanych lub plastikowych pojemników.

Wykazano, że roztwór uzyskany po rozpuszczeniu lub rozpuszczeniu i rozcieńczeniu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w 25°C.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną roztwór powinien być podany natychmiast.

Produktu IPP nie wolno przygotowywać lub mieszać z roztworami innymi niż wymienione.

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez 2 do 15 minut.

Zawartość fiołki przeznaczona jest do jednorazowego użycia. Każdą ilość produktu, która pozostanie w fiołce lub produkt, którego wygląd zmienił się (np. przez zmętnienie lub wytrącenie osadu), należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12980

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.09.2011 r.

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

31.08.2022 r.