

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazole REIG JOFRE, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera < 3 mg sodu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biała lub prawie biała substancja.

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 oraz pod odpowiednim nadzorem lekarskim.

Podawanie dożylnie pantoprazolu 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, należy przerwać dożylnie podawanie pantoprazolu i zastąpić doustnym podawaniem pantoprazolu 40 mg.

Zalecane dawkowanie

Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy oraz refluksowe zapalenie przełyku

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

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

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg pantoprazolu. Następnie dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć 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 odpowiedniego zahamowania wydzielania kwasu.

W przypadku, gdy wymagane jest szybkie zahamowanie wydzielania kwasu, u większości pacjentów dawka początkowa 2 x 80 mg pantoprazolu wystarcza do zmniejszenia w ciągu 1 godziny ilości wydzielanego kwasu do pożądanego zakresu (<10 mEq/h).

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Dlatego, do czasu uzyskania dalszych danych, produktu Pantoprazole REIG JOFRE proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań nie zaleca się do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Sposób podawania

Gotowy do podania roztwór otrzymuje się przez rozpuszczenie w 10 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcja przygotowania, patrz punkt 6.6. Tak przygotowany roztwór można podawać bezpośrednio lub po zmieszaniu ze 100 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 55 mg/ml (5%) roztworem glukozy do wstrzykiwań.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

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, smołowate 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 ciężką niewydolnością wątroby należy systematycznie sprawdzać 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 uważa się za konieczne, zaleca się uważną kontrolę kliniczną (np. miano wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru

do 400 mg, z rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu.

Zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez bakterie

Pantoprazol, tak jak wszystkie inhibitory pompy protonowej, może zwiększać ilość bakterii naturalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Leczenie pantoprazolem może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie takie jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Hipomagnezemia

Ostrą postać hipomagnezemii odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Poważne objawy hipomagnezemii takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca mogą wystąpić, ale mogą one rozpocząć się niezauważenie i mogą zostać przeoczone. U pacjentów najbardziej dotkniętych, objawy hipomagnezemii mogą ustąpić po uzupełnieniu poziomu magnezu i przerwaniu leczenia inhibitorami pompy protonowej.

W przypadku pacjentów, u których stosowane będzie długotrwałe leczenie lub podjęcie leczenia inhibitorami pompy protonowej z digoksyną lub lekami mogącymi spowodować wystąpienie hipomagnezemii (np. leki moczopędne), lekarz powinien rozważyć możliwość mierzenia poziomu magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej i okresowo w trakcie leczenia.

Złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa

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

Sód

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

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 REIG JOFRE. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie pantoprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

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 zależy od pH w żołądku, np. niektóre azole przeciwgrzybicze, jak ketokonazol, itraconazol czy pozakonazol i inne leki, jak erlotynib.

Leki stosowane w terapii 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 HIV i może wpływać na skuteczność tych leków. Dlatego równoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem, a fenprokumonem lub warfaryną. Jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu, w pojedynczych przypadkach podczas równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości INR (ang. *international normalized ratio* – międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem 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 etynyloestriadol, nie wykazały klinicznie istotnych interakcji.

Wyniki szeregu 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 wpływa na zależne od glikoproteiny P wchłanianie digoksyny.

Nie stwierdzono interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Pantoprazolu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Zgłaszano przenikanie pantoprazolu do mleka kobiecego. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią, oraz kontynuacji lub przerwaniu stosowania pantoprazolu, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia pantoprazolem.

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). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

Poniżej przedstawione objawy 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 ($\leq 1/10\ 000$),

nie znana (częstość 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 „nie znana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Poniżej zamieszczono objawy niepożądane związane ze stosowaniem pantoprazolu zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość (w tym reakcje i wstrząs anafilaktyczny)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hiperlipidemia i zwiększenie stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała

Nie znana: hiponatremia, hipomagnezemia (patrz również punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), hipokalcemia¹

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu

Rzadko: depresja (i wszelkie zaostrzenia)

Bardzo rzadko: dezorientacja (i wszelkie zaostrzenia)

Nie znana: omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: bóle głowy, zawroty głowy

Nie znana: Parestezje

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: polipy dna żołądka (łagodne)

Niezbyt często: biegunka, nudności / wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w nadbrzuszu

Nie znana: mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)

Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny

Nie znana: uszkodzenia komórek wątroby, żółtaczką, niewydolność komórek wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka skórna /wyprysk /wykwity skórne, świąd

Rzadko: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy

Nie znana: 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

Rzadko: bóle stawów; bóle mięśni; złamanie biodra, nadgarstka i kręgosłupa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie znana: śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie

Rzadko: podwyższenie temperatury ciała, obrzęki obwodowe

1. Hipokalcemia związana z hipomagnezemią

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

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 ulega 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 podstawioną pochodną benzoimidazolu, która 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 osiągane 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 dystalnie względem poziomu 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.

Aktywność gastryny na czczo zwiększa się pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia aktywność gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie 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 kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 sprzęgany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Charakterystyka u pacjentów/specjalne grupy pacjentów

U około 3% populacji europejskiej, określanych jako słabo metabolizujący, 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. Choć 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 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 farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania 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 pochodne benzoimidazolu 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 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 .

Badania nie wykazały osłabienia 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

Tetrasodu edetynian
Mannitol
Trometamol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolki nie otwierane: 2 lata.

Po rozpuszczeniu (i rozcieńczeniu): wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temp. 25°C i przez 24 godziny w temp. 5±3°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy wykorzystać natychmiast. Jeśli nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik, przy czym przechowywanie nie powinno być dłuższe niż 24 godziny w temp. 2-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Pojemnik przechowywać 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 ze szkła, typu I, zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.

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 przez wstrzyknięcie 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do fiołki zawierającej suchą substancję. Przygotowany roztwór powinien być bezbarwny do lekko żółtego, bez widocznych cząstek stałych.

Świeżo przygotowany roztwór należy podawać bezpośrednio lub można go dalej rozcieńczyć 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań i podawać jako krótkotrwałą infuzję.

Po rozpuszczeniu (i rozcieńczeniu) wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temp. 25°C i przez 24 godziny w temp. 5±3°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy wykorzystać natychmiast.

Produktu Pantoprazole REIG JOFRE 40 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań nie należy przygotowywać z użyciem roztworów innych niż podane.

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

Zawartość fiolki jest przeznaczona do jednokrotnego zastosowania. Substancję, która pozostała w pojemniku lub której wygląd uległ zmianie (np. w przypadku zmętnienia lub wytrącenia osadu) należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Reig Jofre Sp. z o.o
ul. Ostródzka 74N
03-289 Warszawa, Polska
e-mail: biuro@reigjofre.com

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19772

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/02/2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.03.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO