

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol SUN 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Refluksowe zapalenie przełyku
- Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy
- Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany patologiczne związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego (hipersekrecji)

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### **Dawkowanie**

Dożylnie podawanie produktu leczniczego Pantoprazol SUN jest zalecane wyłącznie w sytuacjach, gdy podanie doustne nie jest odpowiednie. Dostępne są dane dotyczące podawania dożylnego przez maksymalnie 7 dni. W związku z tym należy wstrzymać leczenie dożylnie z użyciem produktu leczniczego Pantoprazol SUN, gdy tylko podanie doustne jest możliwe, i w rozpocząć leczenie podawanym doustnie pantoprazolem w dawce 40 mg.

#### *Zalecana dawka*

#### Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku

Zalecana dawka przy podaniu dożylnym to jedna fiolka produktu leczniczego Pantoprazol SUN (40 mg pantoprazolu ) na dobę.

#### Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany patologiczne związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego (hipersekrecji)

W przypadku długotrwałego leczenia z powodu zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów patologicznych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego (hipersekrecji) pacjenci powinni rozpocząć leczenie od dawki dobowej wynoszącej 80 mg produktu leczniczego Pantoprazol SUN. Następnie dawkę można stopniowo zwiększyć lub zmniejszyć zależnie od potrzeb, na podstawie pomiaru wydzielania kwasu żołądkowego. W przypadku dawek większych niż 80 mg na dobę, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest tymczasowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg, jednak nie należy jej podawać dłużej niż jest to wymagane do odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego w żołądku.

W przypadkach wymagających szybkiej kontroli wydzielania kwasu solnego u większości pacjentów wystarczy podanie dawki początkowej równej 2 x 80 mg produktu leczniczego Pantoprazol SUN w celu zmniejszenia wydzielania kwasu solnego do wartości docelowej (< 10 mEq/godz.) w ciągu godziny.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Pantoprazol SUN u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pantoprazol SUN u pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia.

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4.) nie należy podawać dawki dobowej większej niż 20 mg pantoprazolu (połowa fiołki zawierającej 40 mg pantoprazolu).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### *Osoby starsze*

U osób starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki.

#### Sposób podawania

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

Gotowy do wstrzyknięcia roztwór przygotowuje się w 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Przygotowany roztwór można podawać bezpośrednio lub po wymieszaniu ze 100 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań w stężeniu 55 mg/ml (5%).

Przygotowany roztwór musi zostać wykorzystany w ciągu 12 godzin.

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Nowotwór żołądka* Objawowa odpowiedź na pantoprazol może maskować objawy nowotworu żołądka i może opóźnić jego rozpoznanie. W przypadku pojawienia się któregośkolwiek z niepokojących objawów (np. znaczącej, niezamierzonej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, dysfagii, wymiotów fusowatych, niedokrwistości lub stolców smolistych) lub w przypadku podejrzenia bądź występowania owrzodzenia żołądka należy wykluczyć nowotwór złośliwy.

Należy rozważyć dalszą diagnostykę, jeśli objawy utrzymują się mimo odpowiedniego leczenia.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy w trakcie leczenia monitorować 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 wywołane przez bakterie*

. Leczenie z użyciem produktu leczniczego Pantoprazol SUN może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka wystąpienia zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* oraz *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

#### *Hipomagnezemia*

W przypadku pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (IPP), takimi jak pantoprazol, przez przynajmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, rzadko obserwowano ciężką hipomagnezemię. Mogą wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyżka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz komorowe zaburzenia rytmu, ale ich początek może być utajony, co stwarza ryzyko ich przeoczenia. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokalcemii (patrz punkt 4.8), u większości pacjentów objawy ulegały poprawie po uzupełnieniu niedoborów magnezu oraz zaprzestaniu podawania inhibitorów pompy protonowej. W przypadku pacjentów, u których przewiduje się przedłużone leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej wraz z digoksyną lub lekami mogącymi wywołać hipomagnezemię (np. leki moczopędne), pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć wykonanie badania stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia z użyciem inhibitorów pompy protonowej oraz okresowo w trakcie leczenia.

#### *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 pantoprazol. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### *Złamania kości*

Inhibitory pompy protonowej, w szczególności jeśli są stosowane w dużych dawkach oraz przez dłuższy czas (> 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko wystąpienia złamania w obrębie stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa, głównie u osób starszych lub w przypadku występowania innych, znanych czynników ryzyka. Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ogólne ryzyko wystąpienia złamania o 10 do 40%. To zwiększenie można częściowo wiązać z innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni mieć zapewnioną opiekę zgodnie z bieżącymi wytycznymi klinicznymi, a także powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. 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.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w maksymalnej dawce dobowej, 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 hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku pantoprazol może zaburzać wchłanianie produktów leczniczych, dla których pH w żołądku jest ważnym

czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci leku, np. niektórych azoli przeciwgrzybiczych, takich jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, oraz innych leków, takich 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.

#### *Leki 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). 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 poświęcone interakcjom*

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P-450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja prowadzona przez enzym CYP2C19, natomiast inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie z udziałem enzymu CYP3A4.

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

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

Wyniki wielu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez enzym CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksykam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie zakłóca zależnego od glikoproteiny P wchłaniania digoksyny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji podczas równoczesnego stosowania z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

Przeprowadzono również badania dotyczące interakcji, w których podawano pantoprazol równocześnie 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 osoczowe stężenie inhibitorów pompy protonowej, metabolizowanych przez te układy enzymatyczne.

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

##### Ciąża

Umiarkowana ilość danych u kobiet w ciąży (pomiędzy 300-1000 kobiet w ciąży) nie wskazuje, aby pantoprazol powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód i noworodka. Wyniki badań u zwierząt wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Pantoprazol SUN w ciąży.

##### Karmienie piersią

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano 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 podczas podejmowania decyzji dotyczącej kontynuacji lub przerwania karmienia piersią lub kontynuacji lub przerwania stosowania produktu leczniczego Pantoprazol SUN należy uwzględnić korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności występujących po podaniu pantoprazolu .

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pantoprazol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić niepożądane działania leku (ang. adverse drug reaction, ADR).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania pantoprazolu, które uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W przypadku 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 reakcje niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

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

<b>Częstość występowania</b> <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</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			Hiperlipidemia i zwiększenie stężenia lipidów (triglicerydów, cholesterolu); zmiany masy ciała		Hiponatremia; hipomagnezemia (patrz punkt 4.4) hipokalcemia <sup>(1)</sup> , hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie zaostrzenia)	Dezorientacja (i wszystkie zaostrzenia)	Omamy; splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również zaostrzenie 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;			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

		ból i dyskomfort w jamie brzusznej			
Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenie komórek wątroby; żółtaczką; niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna, wyprysk, wykwity skórne; świąd	Pokrzywka; obrzęk naczyń ruchomych		Zespół Stevensa-Johnsona; zespół Lyella; rumień wielopostaciowy; nadwrażliwość na światło; podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4). Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie w obrębie stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz 4.4)	Bóle stawów; bóle mięśni		Skurcze mięśni <sup>(2)</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Rurkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwością pogorszenia funkcji nerek do niewydolności 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		

<sup>1</sup> Hipokalcemia i/lub hipokaliemia która może związana z hipomagnezemią (patrz punkt 4.4)



<sup>2</sup> Skurcze mięśni w wyniku zaburzeń elektrolitowych

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki o działaniu ogólnoustrojowym, wynoszące maksymalnie 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest trudno eliminowany metodą dializy.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia poza leczeniem objawowym i wspomagającym brak jest 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 kwasów gastrycznych przez swoistą blokadę pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych pantoprazol przekształcany jest do postaci czynnej hamuje aktywność enzymu H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest zależny od dawki i dotyczy zarówno wydzielania podstawowego, jak i stymulowanego. U większości pacjentów ustąpienie objawów następuje w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwasowości treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwasowości. Zwiększenie wydzielania gastryny jest przemijające. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem poniżej poziomu receptora komórkowego, może on hamować wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy produkt leczniczy jest podawany doustnie czy dożylnie.

##### Działanie farmakodynamiczne

Pantoprazol zwiększa stężenie gastryny na czczo. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków nie są one większe od górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (GGN). Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w bardzo rzadkich przypadkach. W wyniku tego w rzadko

występujących przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego ECL (ang. enterochromaffin-like cell) w żołądku o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (przerost prosty do gruczolakowatego). Jednak zgodnie z wynikami dotychczas przeprowadzonych badań powstawanie zmian przedrakowiakowych (atypowego przerostu) czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach u zwierząt (patrz punkt 5.3), nie było obserwowane u ludzi.

W przypadku długotrwałego leczenia pantoprazolem trwającego ponad rok, na podstawie wyników badań u zwierząt, 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 neuroendokrynnych.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka ogólna

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 l/godz./kg mc. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie eliminacji. Ponieważ pantoprazol wiąże się swoiście z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowania wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%), natomiast 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 różni się znacznie od okresu półtrwania pantoprazolu.

### Specjalne 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 enzym CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu było 6-krotnie większe u osób słabo metabolizujących w porównaniu do osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (intensywnie metabolizujących). 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 chorych poddawanych dializie). Podobnie 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 leku.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W przypadku chorych z marskością wątroby (klasy A i B według skali Childa-Pugha) okres półtrwania wydłuża się do 7–9 godzin, a wartości AUC 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 młodszymi ochotnikami także nie jest klinicznie istotne.

#### *Dzieci i młodzież*

Po pojedynczym podaniu dożylnym dzieciom w wieku 2 do 16 lat pantoprazolu w dawce 0,8 lub 1,6 mg/kg mc. nie stwierdzono znaczącej zależności pomiędzy klirensiem pantoprazolu a wiekiem ani 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 stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwających dwa lata badaniach rakotwórczości przeprowadzonych u szczurów stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto zaobserwowano występowanie u szczurów brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany, co pozwoliło na stwierdzenie, że jest to odpowiedź wtórna do znacznie zwiększonego stężenia gastryny w surowicy krwi, występującego u szczurów podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami. W trwających dwa lata badaniach u gryzoni obserwowano zwiększoną liczbę przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone dużą szybkością 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 z wywołanymi przez pantoprazol zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów. Ponieważ dawki lecznicze stosowane u ludzi są małe, nie przewiduje się żadnych działań niepożądanych dla gruczołu tarczowego.

W badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, niższa średnia masa ciała, niższy średni przyrost masy ciała i zmniejszony wzrost kości) przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) odpowiadającej około 2-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upływie okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Zwiększoną śmiertelność obserwowano jedynie w przypadku młodych szczurów przed zakończeniem karmienia mlekiem matki (w wieku do 21 dni), które szacunkowo odpowiadają wiekiem niemowlętom w wieku do 2 lat. Znaczenie tej obserwacji dla populacji dzieci i młodzieży nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie okołooporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do niskiej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

W badaniach wpływu na reprodukcję obserwowano objawy nieznacznej fetotoksyczności u zwierząt, u których stosowano dawki większe niż 5 mg/kg mc.

Badania nie wykazały wpływu na obniżenie płodności ani działania teratogennego produktu leczniczego.

Badania u szczurów dotyczące przenikania przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przechodzenie do krążenia płodowego w zaawansowanej ciąży. W rezultacie stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone na krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po rekonstytucji lub rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór zachowuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 12 godzin w temp. 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, chyba że sposób otwierania i rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć niezwłocznie.

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 25°C.

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

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

Szklana, przezroczysta fiołka typu I o pojemności 10 ml, zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i czerwonym aluminiowym wieczkiem.

Produkt leczniczy Pantoprazol SUN 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 5, 10 lub 50 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 wstrzyknięcia roztwór przygotowuje się, wstrzykując 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do fiołki zawierającej proszek. Po rekonstytucji produkt to przejrzysty, bezbarwny roztwór, wolny od zanieczyszczeń. Roztwór ten można podawać bezpośrednio lub po wymieszaniu ze 100 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem

NL/H/1376/001/IB/035 zatwierdzona 12.05.2023

glukozy do wstrzykiwań w stężeniu 55 mg/ml (5%). Do rozcieńczania należy wykorzystywać szklane lub plastikowe pojemniki.

Produktu leczniczego Pantoprazol SUN nie należy mieszać ani przygotowywać z użyciem innych rozpuszczalników niż wskazane.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holandia

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

22567

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

15.07.2015

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

12.05.2023