

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nolpaza, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 5,0 mg sodu cytrynianu dwuwodnego i sodu wodorotlenek q.s.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biała lub prawie biała, jednolita porowata masa.

pH roztworu po rekonstytucji za pomocą 10 ml 0,9% roztworu NaCl wynosi około 10, a jego osmolalność wynosi około 382 mOsm/kg.

pH roztworu po rekonstytucji za pomocą kolejnych 100 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworu glukozy wynosi odpowiednio około 9 i 8,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nolpaza jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- Choroby refluksowej przełyku.
- Choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.
- Zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów związanych z nadmiernym nieprawidłowym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dożylnie podawanie pantoprazolu jest zalecane wyłącznie wtedy, gdy nie można zastosować pantoprazolu w postaci doustnej. Dostępne dane dotyczą podawania dożylnego trwającego maksymalnie 7 dni. Zatem, gdy tylko możliwe jest rozpoczęcie terapii doustnej, leczenie pantoprazolem w postaci iniekcji powinno być przerwane i zastąpione podawaniem 40 mg pantoprazolu doustnie.

Zalecane dawkowanie

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, choroba refluksowa przełyku

Zalecana dawka dożylna to jedna fiołka pantoprazolu (40 mg) na dobę.

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

W razie długotrwałego leczenia zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym nieprawidłowym wydzielaniem kwasu, leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg pantoprazolu podawanej dożylnie. Dawkę tę można następnie zwiększać lub zmniejszać zgodnie z potrzebą, zależnie od wyników badań wydzielania soku żołądkowego. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podawać w dwóch dawkach podzielonych. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki do ponad 160 mg, ale nie należy jej stosować dłużej, niż wymaga tego uzyskanie odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego.

W razie, gdy wymagane jest uzyskanie szybkiej kontroli wydzielania kwasu, u większości pacjentów dożylnie podanie pantoprazolu w dawce początkowej 2 razy po 80 mg jest wystarczające do uzyskania w ciągu 1 godziny zmniejszonego wydzielania kwasu, mieszczącego się w zakresie docelowym (<10 mEq/h).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Nolpaza, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Dlatego też produkt Nolpaza 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, nie jest zalecany do stosowania u osób poniżej 18-go roku życia.

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

Sposób podawania

Gotowy do podania roztwór przygotowuje się przez rozpuszczenie proszku w 10 ml roztworu do wstrzykiwań sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Zalecenia dotyczące przygotowania, patrz punkt 6.6. Tak przygotowany roztwór można podawać bezpośrednio lub po zmieszaniu go ze 100 ml roztworu do wstrzykiwań sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu do wstrzykiwań glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Po przygotowaniu roztwór musi zostać zużyty w ciągu 12 godzin (patrz punkt 6.3).

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez okres od 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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby podczas terapii należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W razie zwiększenia ich aktywności należy przerwać podawanie dożylny pantoprazolu (patrz również punkt 4.2).

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 wagi, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe.

Jeśli objawy utrzymują się mimo prawidłowego leczenia, należy wykonać dalsze badania.

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).

Bakteryjne zakażenia układu pokarmowego

Leczenie produktem Nolpaza może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń pokarmowych wywołanych, takimi bakteriami jak *Salmonella*, *Campylobacter* lub *C. difficile*.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, rzadko odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone.

Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz 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 leczniczego

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

Sód

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Nolpaza 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

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.

Przeciwwązkrzepowe 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 przyjmujących jednocześnie duże dawki metotreksatu (np. 300 mg) i inhibitory pompy protonowej obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Dlatego też w przypadku stosowania dużych dawek metotreksatu, np. w leczeniu raka lub łuszczycy, można rozważyć okresowe odstawienie pantoprazolu.

Inne badania interakcji

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem układu izoenzymów cytochromu P450. Główną drogą metaboliczną jest demetylacja przy udziale CYP2C19; do innych przemian metabolicznych należy utlenianie z udziałem CYP3A4.

W badaniach interakcji z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny, jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid, nifedypina i doustne leki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, nie wykazano klinicznie istotnych interakcji.

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

Wyniki szeregu badań interakcji wskazują, że pantoprazol nie wpływa na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych z udziałem CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) ani nie zmienia zależnego od p-glikoproteiny wchłaniania digoksyny.

Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami 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 pantoprazol 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 Nolpaza 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 Nolpaza 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których one wystąpią, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 5% pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania pantoprazolu, pogrupowane według częstości ich występowania:

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

Nie można określić częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, dlatego wymienione są one jako „częstość nieznana”.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1. Działania niepożądane pantoprazolu zgłaszane w czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku 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			Hiperlipidemia i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydów, cholesterolu); Zmiana masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); Hipokalcemia ⁽¹⁾ ; Hipokaliemia ⁽¹⁾
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i jej zaostrzenia)	Dezorientacja (i jej zaostrzenia)	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów wrażliwych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje

		pochożenia ośrodkowego			
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/ niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; Nudności/ wymioty; Uczucie pełności w jamie brzuszej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w jamie brzuszej			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (amino- transferaz, γ-GT)	Zwiększone stężenie bilirubiny		Uszkodzenie hepatocytów; Żółtaczką; Niewydolność hepatocytów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka/ wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczynio- ruchowy		Zespół Stevensa- Johnsona; Zespół Lyella; Rumień wielopostaciow y; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4); wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojow ymi (zespół DRESS)
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcze mięśni ⁽²⁾

		(patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephritis, TIN) (z możliwym rozwojem do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższona temperatura ciała; Obrzęk obwodowy		

¹. Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)

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 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie są znane objawy przedawkowania u człowieka.

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami pantoprazol trudno poddaje się dializie.

W razie przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające, brak specyficznych zaleceń dotyczących leczenia.

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 swoiste blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej, gdzie hamuje enzym H^+ , K^+ -ATPazę, tj. ostatni etap produkcji kwasu solnego w żołądku. Hamowanie to jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu. U większości pacjentów, ustąpienie objawów następuje w ciągu 2 tygodni. Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem zmniejsza kwaśność soku żołądkowego i tym samym zwiększa ilość gastryny proporcjonalnie do zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie w stosunku do poziomu receptora komórki, substancja ta może wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Działanie jest takie samo niezależnie czy produkt jest podawany doustnie czy też 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 pojedynczych przypadkach. W wyniku tego w rzadkich przypadkach podczas długotrwałego leczenia obserwowano małe do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. ECL) w żołądku (podobnie jak w rozroście gruczolakowatym). 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.

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.

Zgodnie z badaniami na zwierzętach w razie długotrwałego leczenia pantoprazolem, dłuższego niż rok, nie można całkowicie wykluczyć wpływu leku na parametry określające czynność gruczołu tarczowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ogólna

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

Dystrybucja

Pantoprazol wiąże się z białkami surowicy w ok. 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

Klirens wynosi około 0,1/h/kg, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 godzinę. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie eliminacji. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania w fazie 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) jest nieznacznie dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych dializie). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Jedyne niewielka ilość pantoprazolu jest usuwana za pomocą dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godzin), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pantoprazolu pacjentom z marskością wątroby (klasa A i B według *Child-Pugh*), okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartości AUC zwiększają się 5-7-krotnie. Mimo to C_{max} zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Pacjenci w podeszłym wieku

Niewielkie zwiększenie wartości AUC i C_{max} u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie znamienne.

Pacjenci słabo metabolizujący

U około 3% populacji europejskiej występuje brak aktywności enzymu CYP2C19; są to osoby słabo metabolizujące. W przypadku tych pacjentów metabolizm pantoprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany przez CYP3A4. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg pantoprazolu, średnie pole pod krzywą stężenia leku od czasu (AUC) było około 6 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z aktywnością enzymu CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie stężenie w surowicy zwiększało się o około 60%. Te dane nie mają wpływu na dawkowanie pantoprazolu.

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki 0,8 lub 1,6 mg/kg pantoprazolu dzieciom w wieku 2 do 16 lat nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy klirensem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC i objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz genotoksyczności nie wskazują na istotne ryzyko dla ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Ponadto u szczurów zaobserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstawania rakowiaków żołądka przez podstawione benzimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy, występujących u szczurów podczas podawania pantoprazolu. W dwuletnich badaniach na gryzoniach zaobserwowano zwiększoną liczbę przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

U szczurów, którym podawano najwyższą dawkę pantoprazolu (200 mg/kg), zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki terapeutyczne u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony 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 okołoporodowym, 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.

Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego leku.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku przez łożysko w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone krótko przed porodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian dwuwodny
Sodu wodorotlenek (do korekcji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z lekami innymi niż wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

W opakowaniu przeznaczonym do obrotu: 3 lata

Po rekonstytucji lub rekonstytucji i rozcieńczeniu, produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany niezwłocznie.

Jeśli nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, personel medyczny odpowiedzialny jest za czas i warunki przechowywania przed użyciem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o objętości 15 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierająca 40 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wielkość opakowań: 1, 5, 10 lub 20 fiolek, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie rodzaje 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 do wstrzykiwań sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do fiolki zawierającej liofilizowany proszek. Sporządzony roztwór powinien być klarowny i bezbarwny. Roztwór może być podany bezpośrednio lub po zmieszaniu ze 100 ml roztworu do wstrzykiwań sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu do wstrzykiwań glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Do rozcieńczania należy użyć pojemników ze szkła lub plastiku.

Produktu leczniczego Nolpaza nie wolno przygotowywać lub mieszać z rozpuszczalnikami innymi niż wcześniej wymienione.

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

Zawartość fiolki przeznaczona jest tylko do jednorazowego użytku. Każdą ilość produktu, która pozostanie w fiołce lub produkt, którego wygląd uległ zmianie (np. widoczne jest zmętnienie lub wytrącenie osadu) należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17023

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.03.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.10.2023