

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pantoprazol Accord, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg pantoprazolu (w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego). Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Biały lub prawie biały liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pantoprazol Accord jest wskazany w leczeniu:

- Refluksowego zapalenia przełyku.
- Choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.
- Zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zalecane dawkowanie

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku

Zalecana dawka dożylna to jedna fiolka produktu Pantoprazol Accord (40 mg pantoprazolu) na dobę.

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

Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg pantoprazolu. Następnie dawka może być zwiększana lub zmniejszana 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 uzyskania odpowiedniego hamowania wydzielania kwasu.

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pantoprazol Accord u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale są one niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

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

Gotowy do podania roztwór otrzymuje się przez rozpuszczenie w 10 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcja przygotowania, patrz punkt 6.6. Tak przygotowany roztwór może być podawany bezpośrednio lub po wymieszaniu z 100 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 100 ml 55 mg/ml (5%) roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowany roztwór musi być wykorzystany w ciągu 12 godzin.

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

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i 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 wystąpienia objawów ostrzegawczych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe.

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

Niewydolność wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Równoczesne podawanie z inhibitorami proteazy wirusa HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania pantoprazolu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak atazanawir, gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.5).

Zakażenia przewodu pokarmowego spowodowane przez bakterie

Stosowanie pantoprazolu może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* i *Campylobacter* lub *C.difficile*.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, czyli zasadniczo jest wolny od sodu.

Hipomagnezemia

Zgłaszano ciężką hipomagnezemię u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków – przez rok. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, ale mogą one również zaczynać się niepostrzeżenie i zostać niezauważone. U większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia, następowała poprawa po suplementacji magnezu i przerwaniu podawania inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej w skojarzeniu z digoksyną lub produktami leczniczymi, które mogą powodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), należy rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przez rozpoczęciem podawania produktu leczniczego z grupy PPI oraz okresowo podczas leczenia.

Złamanie kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeżeli są stosowane w dużych dawkach i przez dłuższy czas (>1 rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania kości udowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych rozpoznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10–40%. Częściowo może to wynikać z innych czynników ryzyka. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni otrzymywać leczenie zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Należy zapewnić im również odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Wpływ na badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA), może wpływać na wynik badania diagnostycznego, stosowanego w diagnostyce guzów neuroendokrynych. Dlatego też, terapię esomeprazolem należy przerwać, co najmniej na 5 dni przed wykonaniem oznaczenia stężenia CgA we krwi (patrz punkt 5.1). Jeśli poziom CgA oraz gastryny nie powrócił do normalnego poziomu po wykonaniu badania, należy je powtórzyć 14 dni po przerwaniu leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkim występowaniem SCLE. Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza na powierzchni skóry narażonej na działanie promieniowania słonecznego i towarzyszy im ból stawów należy zasięgnąć porady medycznej; lekarz może rozważyć przerwanie stosowania pantoprazolu. Wystąpienie SCLE po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w przypadku stosowania także innych inhibitorów pompy protonowej w przeszłości.

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 zakłócać wchłanianie innych produktów leczniczych, których biodostępność po podaniu doustnym w dużej mierze zależy od pH w żołądku, np. niektóre azole przeciwgrzybiczne, jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i inne produkty lecznicze 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 uważne 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.

Przeciwwakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

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

Metotreksat

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

Inne badania dotyczące interakcji

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P450. 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 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 z zakresu badań dotyczących interakcji wskazują, że pantoprazol nie ma wpływu na metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez CYP1A2 (np. kofeina, teofilina), CYP2C9 (np. piroksydam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (np. metoprolol), CYP2E1 (np. etanol) oraz nie koliduje z zależnym od p-glikoproteiny wchłanianiem digoksyny.

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

Przeprowadzono również badania interakcji, w których podawano pantoprazol jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami (klarytromycyną, metronidazolem, amoksycyliną). Nie stwierdzono 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 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 unikać stosowania produktu leczniczego Pantoprazol Accord w czasie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka kobiet. 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 pantoprazolu biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia pantoprazolem.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności występujących po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

U około 5% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim w miejscu wstrzyknięcia jest zakrzepowe zapalenie żyły. Biegunka i ból głowy występowały u około 1% pacjentów.

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

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (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 „nieznana”.

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

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

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Małopłytkowość; Leukopenia; Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol); Zmiany masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4) Hipokalcemia ¹ Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszystkie agrawacje)	Dezorientacja (i wszystkie agrawacje)	Halucynacje, Splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia / niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; Nudności/ wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w nadbrzuszu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, γ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby; Żółtaczką; Niewydolność komórek wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna /Wyprysk/ Wykwity skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk 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		Złamanie stawu biodrowego, nadgarstka, kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów; Bóle mięśni		Skurcze mięśni ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Śródmiąższowe zapalenie nerek (postępujące 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	Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		

¹ Hipokalcemia w związku z występującą hipomagnezemią

² Skurcze mięśni w następstwie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

Dawki do 240 mg podawane dożylnie w ciągu 2 minut były dobrze tolerowane.

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwasnością soku żołądkowego, Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

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

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H⁺,K⁺-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągnięte jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H₂, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwasności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwasności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem na poziomie receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy produkt leczniczy jest podawany doustnie czy dożylnie.

Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Podczas leczenia produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. W związku ze zmniejszeniem kwasności soku żołądkowego zwiększa się również stężenie CgA. Wzrost stężenia chromograniny A (CgA), może wpływać na wynik testu laboratoryjnego, stosowanego w diagnostyce guzów neuroendokrynnych.

Dane literaturowe wskazują na konieczność przerwania stosowania inhibitorów pompy protonowej pomiędzy 5 a 14 dni przed wykonaniem oznaczenia stężenia CgA we krwi. Jeżeli stężenie CgA i gastryny nie ulegną normalizacji po 5 dniach, pomiar należy powtórzyć 14 dni po zaprzestaniu stosowania esomeprazolu. Okres ten pozwala na powrót poziomu CgA, fałszywie podwyższonego wskutek leczenia inhibitorem pompy protonowej do wartości referencyjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna farmakokinetyka

Nie ma różnic w farmakokinetyce produktu po pojedynczym czy też 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 krwi w około 98%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg.

Eliminacja

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

Specjalne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (klasa A i B według Child) okres półtrwania wydłuża się do 7-9 godzin, a wartości AUC (pole pod krzywą), zwiększają się 5-7-krotnie. Mimo to, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Pacjenci w podeszłym wieku

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenie maksymalne (ang. C_{max}) 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 klirensem pantoprazolu a wiekiem lub masą ciała. Wartość AUC oraz objętość dystrybucji były zgodne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

W przypadku szczurów otrzymujących największe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W 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 teratogenego 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

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji oraz po rekonstrukcji i rozcieńczeniu przez 12 godzin w temperaturze 25°C.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem, zawierająca 40 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wielkość opakowań:

1 fiolka
10 fiolek
20 fiolek
50 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 podania roztwór otrzymuje się przez wstrzyknięcie 10 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek. Po przygotowaniu produkt ma wygląd przezroczystego, żółtawego roztworu. Tak przygotowany roztwór może być podawany bezpośrednio lub po zmieszaniu z 100 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 100 ml 55 mg/ml (5%) roztworu glukozy do wstrzykiwań. Do rozcieńczania należy używać szklanych lub plastikowych pojemników.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji oraz po rekonstytucji i rozcieńczeniu przez 12 godzin w temperaturze 25°C.

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

Pantoprazol w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań nie powinien być rekonstruowany ani mieszany z rozpuszczalnikami innymi niż podane powyżej.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22342

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.03.2015

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

28.08.2020