

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pantoprazole REIG JOFRE wskazany jest do stosowania u osób dorosłych w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Podawanie dożylnie pantoprazolu zalecane jest wyłącznie w przypadku, gdy nie można zastosować pantoprazolu w postaci doustnej.

Dostępne dane dotyczą stosowania dożylnego produktu do 7 dni.

Jeżeli tylko możliwe jest rozpoczęcie terapii doustnej, należy przerwać dożylnie podawanie pantoprazolu i zastąpić doustnym podawaniem pantoprazolu 40 mg.

Zalecane dawkowanie

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

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

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

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg pantoprazolu. Następnie, dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć w zależności od potrzeb, na podstawie wyników badań wydzielania kwasu solnego w żołądku.

Dawki dobowe większe niż 80 mg, należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest okresowe zwiększenie dawki pantoprazolu powyżej 160 mg na dobę, ale nie należy jej stosować dłużej, niż to konieczne do odpowiedniego zahamowania wydzielania kwasu.

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

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pantoprazolu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 40 mg u dzieci w wieku poniżej 18 lat. W związku z tym, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pantoprazole REIG JOFRE u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.2, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Gotowy do podania roztwór otrzymuje się przez rozpuszczenie w 10 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcja przygotowania, patrz punkt 6.6. Tak przygotowany roztwór można podawać bezpośrednio lub po zmieszaniu ze 100 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/mL (5%) roztworem glukozy do wstrzykiwań.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienione 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 alarmowych (takich jak znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty, niedokrwistość, smołowate stolce) oraz przy podejrzeniu lub stwierdzeniu owrzodzeń żołądka, należy wykluczyć ich podłoże nowotworowe, gdyż leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Równoczesne podawanie z 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).

Złamania kości

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

Zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez bakterie

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

Hipomagnezemia

Ciężką postać hipomagnezemii odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (IPP), takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Poważne objawy hipomagnezemii takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca mogą wystąpić, ale mogą one rozpocząć się niezauważenie i mogą zostać przeoczone.

Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8).

U pacjentów najbardziej dotkniętych, objawy hipomagnezemii (i hipomagnezemii związanej z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) mogą ustąpić po uzupełnieniu magnezu i przerwaniu leczenia inhibitorami pompy protonowej.

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

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

W związku ze stosowaniem pantoprazolu zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane z częstością występowania „nieznana”, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz ściśle monitorować ich pod kątem reakcji skórnych.

W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie pantoprazolu i rozważyć alternatywne leczenie.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawiają się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni

słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Pantoprazole REIG JOFRE. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze których farmakokinetyka wchłaniania zależy od pH

Z powodu silnego i długotrwałego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, pantoprazol może zaburzać wchłanianie produktów leczniczych, dla których pH w żołądku jest ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność doustnej postaci produktu leczniczego, np. niektóre azole przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itraconazol czy 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.

Przeciwwakrzepowe pochodne kumaryny (fenprokumon lub warfaryna)

Jednoczesne 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. Zwiększenie 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 zwiększenia wartości INR oraz czasu protrombinowego.

Duże dawki metotreksatu

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 dotyczące interakcji

Pantoprazol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P-450. Głównym szlakiem metabolicznym jest demetylacja przez CYP2C19, zaś inne szlaki metaboliczne obejmują utlenienie przez CYP3A4.

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

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

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

Nie stwierdzono interakcji z jednocześnie stosowanymi środkami zobojętniającymi.

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

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.

Wpływ na badania laboratoryjne

W niektórych badaniach przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (THC) stwierdzono wyniki fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących pantoprazol. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody badania w celu weryfikacji wyników dodatnich.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań w okresie ciąży, nie wskazują, że pantoprazol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa, zaleca się unikanie stosowania pantoprazolu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka ludzkiego, jednakże, zgłaszano takie przenikanie. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego, należy podjąć decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią, oraz przerwaniu lub wstrzymaniu 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 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 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 niepożądanym jest zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu pantoprazolu, y uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości występowania:

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 ($\leq 1/10\ 000$), 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemia i zwiększenie stężenia lipidów (triglicerydy, cholesterol), zmiany masy ciała		Hiponatremia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), hipokalcemia ¹ , hipokaliemia ¹
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i wszelkie zaostrzenia)	Dezorientacja (i wszelkie zaostrzenia)	Omamy, splątanie (szczególnie u pacjentów predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)

Częstość występowania Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy, zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parestezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia /niewyraźne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka, nudności/ wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból i dyskomfort w jamie brzusznej			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (amino-transferaz, 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 naczyńniruchowy		Zespół Stevensa–Johnsona, zespół Lyella (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS), rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie biodra, nadgarstka i kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów, bóle mięśni		Skurcze mięśni ²

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. <i>tubulointerstitial nephritis</i> , TIN) (z możliwością pogorszenia czynności nerek 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 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawioną pochodną benzoimidazolu, która hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku komórek okładzinowych, pantoprazol jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H^+, K^+ -ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień zahamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H_2 , leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem dystalnie względem poziomu receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Skutek jest taki sam, niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna farmakokinetyka

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

Dystrybucja

Pantoprazol wiąże się z białkami krwi w około 98%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 L/kg mc.

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

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny, a klirens około 0,1 L/h/kg mc. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie wydalania. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

Charakterystyka u pacjentów/specjalne grupy pacjentów

Pacjenci słabo metabolizujący

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

Zaburzenia 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz stężenie maksymalne u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z ochotnikami w młodszym wieku nie jest klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

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, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto, zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedłożądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez pochodne benzimidazolu został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami. W dwuletnich badaniach

zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

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

W 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 małej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu.

Badania nie wykazały osłabienia 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

Tetrasodu edetynian
Mannitol
Trometamol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata.

Po rekonstytucji (i rozcieńczeniu)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze 25°C i przez 24 godziny w temperaturze 5±3°C.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Pojemnik przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z oranżowego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10 i 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

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

Po rozpuszczeniu (i rozcieńczeniu) wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2- 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy wykorzystać natychmiast.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19772

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.02.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.03.2017

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

08.05.2026