

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

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

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego Pantoprazol Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Refluksowe zapalenie przełyku (zarzucanie treści żołądkowej do przełyku):

W krajach zachodnich refluksowe zapalenie przełyku jest częstym schorzeniem. Może wystąpić w każdym wieku, wydaje się jednak, iż najczęściej występuje w wieku 20-50 lat. Objawy występują równie często u mężczyzn jak i kobiet, prawdopodobieństwo hospitalizacji jest porównywalne dla obu płci. Dane dotyczące częstości występowania są podobne do danych dotyczących częstości występowania dyspepsji (niestrawności) w populacji brytyjskiej – 40% i zgagi w populacji duńskiej – 38% dla populacji mężczyzn, 30% dla populacji kobiet. Częstość występowania zapalenia przełyku w Stanach Zjednoczonych wynosi 7%. W zależności od wieku pacjenci stają się mniej narażeni na wystąpienie objawów refluksu przy stałym ryzyku uszkodzenia przełyku. Z rozwojem refluksu silnie związane jest występowanie łagodnej i umiarkowanej otyłości.

Wrzody żołądka i dwunastnicy (wyraźne naruszenie ciągłości błony śluzowej żołądka na skutek żrącego działania kwasu):

Częstość występowania choroby wrzodowej żołądka była najwyższa w latach 1950-1960, w ciągu ostatnich dekad nastąpił wyraźny spadek. Pomimo tego wrzody żołądka pozostają często występującą chorobą. Według danych National Health Service w przybliżeniu u 1 na 8 osób w Wielkiej Brytanii rozwinie się choroba wrzodowa żołądka. Pacjenci z chorobą wrzodową żołądka w wywiadzie mają pięciokrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań ze strony górnej części układu pokarmowego. Dobrze znane czynniki ryzyka rozwoju choroby wrzodowej żołądka to: zakażenie bakterią *Helicobacter pylori*, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu i stosowanie leków przeciwbólowych.

Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego (zwiększone wydzielanie hormonu gastryny, który stymuluje wydzielanie kwasu przez komórki okładzinowe żołądka):

Zespół Zollingera-Ellisona charakteryzuje się występowaniem wrzodów żołądka w górnej części przewodu pokarmowego odpornej na leczenie, biegunką, nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego, co związane jest z występowaniem guza trzustki. Wykazano, że guz trzustki zwany guzem gastrynowym (guz trzustki lub dwunastnicy) wydziela gastrynę (rodzaj hormonu), która jest odpowiedzialna za nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Większość guzów gastrynowych zlokalizowana jest w dwunastnicy (pierwszy odcinek jelita cienkiego), podczas gdy w trzustce zlokalizowanych jest 25% przypadków. Nowotwór ten występuje w przedziale wiekowym od 7 do 90 lat, diagnozowany jest zazwyczaj w wieku 30-50 lat. Częstość jego występowania ocenia się na podobnym poziomie co guzy insulinowe (nowotwór trzustki) i wynosi 1-3 przypadków/ milion pacjentów/rok w Szwecji, 0,5 przypadków/ milion pacjentów/rok w Irlandii i 0,1-0,2 przypadków/ milion pacjentów/rok w Danii.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Pantoprazol Accord, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań stosowany jest w leczeniu:

- refluksowego zapalenia przełyku (odcinka przewodu pokarmowego łączącego gardło z żołądkiem), któremu towarzyszy cofanie się kwasu żołądkowego do przełyku.

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie efektów terapeutycznych pantoprazolu w postaci roztworu do infuzji dożylnych i formy doustnej. Pacjentom z chorobą refluksową przełyku (cofanie się treści żołądkowej do przełyku) i zapaleniem przełyku w wywiadzie podawano 40 mg pantoprazolu na dobę dożylnie lub doustnie lub placebo przez okres 7 dni. Badanie wykazało, iż po 7 dniach leczenia u pacjentów, którym podawano pantoprazol w postaci infuzji znacząco obniżone zostało maksymalne wydzielanie kwasu solnego (MAO – ang. maximal acid output), które było na poziomie normalnym w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. Wyniki były porównywalne do uzyskanych u pacjentów, którym podawano pantoprazol doustnie.

- wrzodów żołądka i dwunastnicy:

W badaniu oceniano pacjentów z wyleczonym wrzodem górnej części jelita po 2 tygodniowym leczeniu i pacjentów niewyleczonych w drugim i po czwartym tygodniu leczenia. Udział w badaniu wzięły kobiety i mężczyźni w wieku powyżej 18 lat z jednym lub dwoma wrzodami dwunastnicy. Zarówno pantoprazol podawany w dawce 40 mg/ dobę jak i omeprazol w dawce 20 mg/dobę były równie skuteczne w procesie gojenia się wrzodów.

- zespołu Zollingera-Ellisona oraz innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu w żołądku:

Leczenie początkowe pantoprazolem w postaci infuzji zmniejszyło wydzielanie kwasu do ustalonego poziomu u 21 pacjentów, znacząco obniżone zostało stężenie jonów wodorowych (mierzone jako pH) i ilość wydzieliny żołądka; docelowe poziomy wskaźników osiągnięto w ciągu 45 minut od podania leku.

Podmiot odpowiedzialny nie prowadził badań oceniających oczekiwane korzyści po zastosowaniu pantoprazolu biorąc pod uwagę podobieństwo do obecnych na rynku produktów leczniczych (Protium IV, Takeda UK).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Nieznane.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Nadwrażliwość (nasilona reakcja układu immunologicznego na leki)	Pantoprazol Accord jest przeciwwskazany do stosowania przez pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Przypadki reakcji nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny) po zastosowaniu pantoprazolu występują rzadko.	Tak Leku Pantoprazol Accord nie wolno podawać, jeśli pacjent ma uczulenie na pantoprazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku i inne leki zawierające inne inhibitory pompy protonowej.
Ciężkie uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby i niewydolność wątroby)	Pantoprazol może niezbyt często powodować wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, gamma-glutamylotransferazy (γ -GT)) i rzadko zwiększać poziom bilirubiny.	Tak Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma poważne problemy z wątrobą lub jeśli miał takie problemy w przeszłości. Lekarz będzie częściej sprawdzał poziom enzymów wątrobowych, w przypadku ich podwyższonego poziomu leczenie należy przerwać.
Bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego	Stosowanie pantoprazolu w postaci roztworu do wstrzykiwań związane było z niewielkim wzrostem występowania biegunki zakaźnej. Inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors – PPI) mogą zwiększać ilość bakterii naturalnie obecnych w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stosowanie pantoprazolu może prowadzić do nieznacznie większego ryzyka zakażeń	Tak W przypadku wystąpienia objawów zakażenia układu pokarmowego należy skontaktować się z lekarzem.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak <i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i> .	
Hipomagnezemia (niski poziom magnezu we krwi)	U pacjentów otrzymujących pantoprazol dłużej niż 3 miesiące możliwy jest spadek poziomu magnezu we krwi. Mogą wystąpić objawy takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy, przyspieszone bicie serca. Niski poziom magnezu we krwi może również prowadzić do spadku poziomu potasu lub wapnia.	Tak Jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy, przyspieszone bicie serca należy poinformować o tym lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przeprowadzeniu regularnych badań krwi w celu monitorowania poziomu magnezu.
Złamania kości	Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeżeli są stosowane przez dłuższy czas (>1 rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania szyjki kości udowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa.	Tak Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma kruche kości (osteoporozę) lub jeśli przyjmuje kortykosteroidy (które zwiększają ryzyko osteoporozy).
Interakcje z atazanawirem	Równoczesne podawanie atazanawiru (stosowanego w leczeniu zakażeń wirusem HIV), których wchłanianie zależy od pH z inhibitorami pompy protonowej może powodować istotne zmniejszenie biodostępności produktów leczniczych stosowanych w terapii zakażenia wirusem HIV i może wpływać na skuteczność tych produktów.	Tak Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, również tych, które wydawane są bez recepty. Lek Pantoprazol Accord może wpływać na skuteczność innych leków lub inne leki mogą wpływać na sposób działania pantoprazolu.
Interakcje z fenprokumonem lub warfaryną	Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują na występowanie pojedynczych przypadków zmian wartości INR (ang. international normalised ratio – międzynarodowy współczynnik znormalizowany) po równoczesnym podaniu pantoprazolu i pochodnych kumaryny takich jak fenprokumaron i warfaryna, które to wpływają na gęstość i krzepliwość krwi.	Tak Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, również tych, które wydawane są bez recepty. Lek Pantoprazol Accord może wpływać na skuteczność innych leków lub inne leki mogą wpływać na sposób działania pantoprazolu. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny (fenprokumonem lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego/INR po rozpoczęciu, zakończeniu

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.
Przewlekłe leczenie inhibitorami pompy protonowej zmniejsza wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy)	Brak danych	Brak danych
Zaburzenia widzenia	Rzadkie działania niepożądane występujące po zastosowaniu pantoprazolu obejmują zaburzenia widzenia takie jak niewyraźne widzenie.	Jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Zakażenie płuc (zapalenie płuc)	Kwas żołądkowy jest istotną barierą chroniącą przed inwazją patogenów poprzez układ trawienny. Potencjalne patofizjologiczne mechanizmy związane z rozwojem zapalenia płuc wskutek stosowania inhibitorów pompy protonowej obejmują zwiększony wzrost bakterii i kolonizację górnej części układu pokarmowego, a następnie przeniesienie bakterii do dróg oddechowych. Inhibitory pompy protonowej mogą powodować zmiany wartości pH w drogach oddechowych umożliwiając wzrost i rozwój patogenów. Stwierdzono również negatywny wpływ inhibitorów pompy protonowej na układ odpornościowy.
Stosowanie w ciąży i ryzyko rozwoju astmy w dzieciństwie.	Brak danych.
Wrodzone wady serca na skutek ekspozycji płodu na lek	Brak danych.
Zmniejszenie wchłaniania żelaza	Brak danych.
Interakcje z fenytoiną	Brak danych.
Interakcje z nelfinawirem	Brak danych.
Interakcje z digoksyną	U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej w połączeniu 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.
Interakcje z metotreksatem	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.
Interakcje z takrolimusem	Brak danych.
Interakcje z kłopidogrelem	Brak danych.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Ograniczone informacje na temat stosowania u dzieci	Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Dlatego też produkt leczniczy Pantoprazol Accord do czasu uzyskania dalszych danych nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Produkt w postaci roztworu do wstrzykiwań nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.
Ograniczone informacje na temat stosowania w trakcie ciąży i w okresie karmienia piersią	Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pantoprazolu przez kobiety w ciąży. Stwierdzono przenikanie pantoprazolu do mleka kobiet. Jeśli kobieta jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub gdy karmi piersią można zastosować lek jeśli lekarz stwierdzi że korzyści dla kobiety wynikające z leczenia pantoprazolem przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka lub niemowlęcia. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek	Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku нефachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	08.08.2014	Brak zmian dotyczących bezpieczeństwa	Cześć VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby i część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii została zaktualizowana zgodnie z Raportem oceniającym z dnia 120 (UK/H/5591/001/DC)
2.0	22.04.2014	Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa: Ważne zidentyfikowane ryzyka: - Przewlekłe leczenie inhibitorami pompy protonowej zmniejsza wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy),	Zaktualizowane zostały Cześć VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby i część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>- zaburzenia widzenia, - uszkodzenie komórek wątroby i uszkodzenie wątroby zostało połączone w jedno ważne zidentyfikowane ryzyko.</p> <p>Ważne potencjalne ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie w ciąży i ryzyko rozwoju astmy w dzieciństwie, - wrodzone wady serca wskutek ekspozycji płodu na lek, - zmniejszenie wchłaniania żelaza, - interakcje z fenytoiną, - interakcje z nelfinavirem, - interakcje z digoksyną, - interakcje z metotreksatem, - interakcje z takrolimusem, - interakcje z kłopidogrelem. <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek. 	