抗潰瘍劑

PPI-003
衛署藥製字第057794號

衛潰®

凍晶注射劑

PANOLE® Freeze-dried Powder for Injection

【主 成 分】
每小瓶注射劑含Pantoprazole 40mg （相當於Pantoprazole Sodium 42.3mg）

【劑　　形】
凍晶注射劑
白色至淡黃色塊狀或粉末

【臨床資訊】
【適 應 症】
－ 中度及嚴重逆流性食道炎
－ 胃潰瘍
－ 十二指腸潰瘍
－ Zollinger-Ellison Syndrome

【用法用量】
本藥限由醫師使用。
本藥品須在醫療監督下並由專業健康照護者注射。
以靜脈注射投予之Panole只建議使用於不適用於口服投予之情況。靜脈注射使用的相關數據最多只達7日。
當臨床症狀許可時則應盡快投予口服Pantoprazole取代Panole。
以靜脈注射投予之Panole只建議使用於不適用於口服投予之情況。
建議劑量
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、中度及嚴重逆流性食道炎
靜脈注射投予之建議劑量爲每日一小瓶Panole (40mg Pantoprazole)。
對於Zollinger-Ellison Syndrome病人的長期治療
起始劑量爲每日80mg的Panole，之後，依胃酸分泌情況再調整所需劑量，當每日所需劑量超過80mg時，則應將劑量使用分爲1日2次，Pantoprazole可暫時性的將劑量調至160mg以上，但期間不可過久。
若須迅速地控制胃酸分泌，投予起始劑量爲2x80mg Panole，大部份病人可於1個小時內減少胃酸分泌至標準範圍值(<10mEq/h)。
用藥方式
每一小瓶內注入10mL注射用生理食鹽水sodium chloride 9mg/mL(0.9%)溶解。配製後的溶液可直接注射投予或以100mL注射用生理食鹽水或5%之葡萄糖注射液混合滴注。Panole不可與上述以外之溶劑混合。配製後的溶液須於12小時內使用。
當臨床症狀許可時則應盡快投予口服Pantoprazole取代Panole Injection。
使用靜脈注射投予時注射時間約2～15分鐘。
小孩
Panole 40mg使用於18歲以下孩童的安全性及有效性尚未建立。因此Panole 40mg不建議使用於18歲以下之病人。近期取得的相關資料敘述於**藥動特性**，但不做爲使用劑量的建議。
使用及操作說明
每一小瓶內注入10mL注射用生理食鹽水sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)。
配製後的溶液可直接注射投予或以100mL注射用生理食鹽水sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)或葡萄糖55 mg/mL (5%)注射液混合滴注。應使用玻璃或塑膠容器進行稀釋。
配製後，或配製且稀釋後，使用期之化學與物理穩定性爲25℃下可維持12小時。
依據微生物觀點，應立即使用產品。
除特定溶劑外，Panole不可與非指定溶劑進行配製或混和。
使用靜脈注射投予，於2～15分鐘內注射完畢。
本藥品爲單次使用包裝。
剩餘藥品或以肉眼觀察時發現藥品有變化(例如出現混濁或沉澱物)應根據當地規定立即丟棄。

【禁 忌 症】依文獻記載
對活性成分、substituted benzimidazoles或任何賦形劑內所列之賦形劑過敏。

【注意事項及警語】依文獻記載
胃部惡性腫瘤
對Pantoprazole之徵候性反應可能會掩蓋胃部惡性腫瘤症狀，因此可能會延誤診斷。若出現任何警訊症狀(如嚴重非預期體重下降、反覆嘔吐、吞嚥困難、吐血、貧血或黑便)，且當懷疑或出現胃潰瘍，應先確認非惡性腫瘤。
若接受適當治療後症狀持續不消失，應考慮進行進一步檢查。
肝功能不全病人
患有嚴重肝功能不全的病人每日劑量須降至Pantoprazole 20mg，並且在治療期間，定期監測肝酵素，若肝酵素指數升高，應停止使用Panole。
腎功能不全病人
腎功能不全病人不需調整劑量(請見藥動特性)。
老年患者
老年病人不需調整劑量(請見藥動特性)。
與HIV蛋白酶抑制劑併用
不建議將Pantoprazole與HIV蛋白酶抑制劑併用，由於後者之吸收作用仰賴胃部之酸性pH值(如atazanavir)，因此與Pantoprazole併用會顯著降低其生體可用率(請見注意事項及警語)。
細菌造成之腸胃感染
以Pantoprazole進行治療可能會導致細菌(如Salmonella與Campylobacter或C. difficile.)造成之腸胃感染風險輕微增加。
鈉
本藥品每瓶含鈉量低於1 mmol (23 mg)，即基本上屬「無鈉」。

低血鎂症
曾有通報案件顯示，當長期使用PPI類成分藥品(至少使用3個月，大部分在使用一年以上)，可能出現罕見低血鎂之不良反應，可能無症狀或嚴重不良反應症狀，包括手足抽搐、心律不整、癲癇發作等。大部分出現低血鎂之病人需要補充鎂離子予以治療，並停止使用PPI類成分藥品。
針對使用PPI類成分藥品之病人，如將長期使用、併用digoxin或其他可能造成低血鎂之藥品(如利尿劑)時，醫療人員宜於用藥前及用藥後定期監測病人血中鎂濃度。
骨折
由觀察研究發現，PPI類藥品高劑量或長時間使用時，可能會增加腎部、脊椎或手腕等部位骨折之風險，惟因果關係尚未確立。當處方該類藥品時，應考量病人情況，使用較低有效劑量或較短治療時程。PPI 類藥品使用於具有骨質疏鬆風險之患者時，宜監控病人骨質狀況，並適當補充Vitamin D與Calcium。
亞急性皮膚型紅斑性狼瘡(SCLE)
氫離子幫浦抑制劑在非常罕見的情況下可能造成SCLE。若出現病變，尤其是皮膚接觸太陽部位，且若伴隨關節痛，病人應立即尋求醫療協助，專業醫護人員應考慮停止使用Pantoprazole。過去接受氫離子幫浦抑制劑治療後曾罹患SCLE，可能會增加使用其他氫離子幫浦抑制劑時出現SCLE之風險。
干擾實驗室測試
增加的Chromogranin A嗜鉻粒蛋白A(CgA)水平可能干擾神經內分泌腫瘤的檢查。為避免這種干擾，Pantoprazole治療應在CgA檢測至少5天前停用(請見藥效學特性)。如果CgA和胃泌素水平在初始檢測後沒有返回參考範圍，則應在氫離子幫浦抑制劑治療停止後14天重複檢測。

【與其他藥物之交互作用】依文獻記載
具pH依存性藥物動力學吸收作用之藥品
由於pantoprazole會大幅並長時間抑制胃酸分泌，因此可能會影響其他胃部pH對口服生體可用率扮演重要角色之藥品，例如部分azole類抗真菌藥物，如ketoconazole、itraconazole、posaconazole，以及其他如erlotinib等藥物。
HIV蛋白酶抑制劑
不建議將Pantoprazole與HIV蛋白酶抑制劑併用，由於後者之吸收作用仰賴胃部之酸性pH值(如atazanavir)，因此與Pantoprazole併用會顯著降低其生體可用率(請見注意事項及警語)。
若無法避免併用HIV蛋白酶抑制劑與氫離子幫浦抑制劑，建議進行密切臨床監測(如病毒量)。每天Pantoprazole之劑量不應超過20 mg。HIV蛋白酶抑制劑之劑量可能需要調整。
香豆素類抗凝血劑(phenprocoumon或warfarin)
Pantoprazole與warfarin或phenprocoumon併用不會影響warfarin、phenoprocoumon或INR之藥物動力學。但有研究報告指出，同時使用PPI與warfarin或phenoprocoumon之病人，其INR與凝血酶原時間會增加。INR與凝血酶原時間增加可能會造成異常出血，甚至死亡。可能必須監測接受Pantoprazole與warfarin或phenprocoumon治療病人之INR與凝血酶原時間是否增加。
Methotrexate
併用高劑量methotrexate（如300 mg）與氫離子幫浦抑制劑曾造成部分病人之methotrexate濃度增加。因此使用高劑量methotrexate時，例如癌症與牛皮癬，可能必須考慮暫停使用Pantoprazole。
其他交互作用試驗
Pantoprazole主要受肝臟內之細胞色素P450酵素系統代謝。主要代謝途徑為CYP2C19去甲基化，其他代謝途徑包括CYP3A4氧化作用。
與同樣透過這些途徑代謝之藥品(如carbamazepine、diazepam、glibenclamide、nifedipine以及含levonorgestrel與ethinyl oestradiol之口服避孕藥)的交互作用試驗研究未發現具臨床顯著性之交互作用。
無法排除Pantoprazole可能與其他使用相同酵素系統代謝之藥品或藥物產生交互作用的可能性。多項交互作用試驗結果證實，Pantoprazole不會影響經CYP1A2（例如咖啡因、theophylline）、CYP2C9（例如piroxicam、diclofenac、naproxen）、CYP2D6（例如metoprolol）、CYP2E1（例如乙醇）代謝之活性成分的代謝作用，亦不會干擾digoxin與p-醣蛋白相關之吸收作用。
與制酸劑併用不會產生交互作用。
另外並已針對Pantoprazole與各種抗生素(clarithromycin、metronidazole、amoxicillin)併用進行交互作用試驗。未觀察到具臨床相關性交互作用。
抑制或誘發CYP2C19之藥品：
CYP2C19抑制劑(例如fluvoxamine)可增加Pantoprazole的全身性曝藥量。接受長期高劑量Pantoprazole或肝功能不全病人，可能必須考慮降低劑量。
影響CYP2C19與CYP3A4之酵素誘發劑，例如rifampicin與聖約翰草St John`s wort (Hypericum perforatum)可能會降低透過這些酵素系統代謝之PPI藥物的血漿濃度。

【生育力、懷孕與哺乳】依文獻記載
懷孕
有關懷孕婦女之充足數據(300~1000件懷孕結果案例)顯示，Pantoprazole無致畸胎或胎兒/新生兒毒性。動物試驗則觀察到生殖毒性(請見臨床前安全性資料)。
為以防萬一，懷孕期間最好避免使用Pantoprazole。
餵乳
動物試驗證實Pantoprazole會分泌至乳汁內。目前有關Pantoprazole是否會分泌至人類乳汁內之資料不足，但的確曾發生藥物分泌至人類乳汁內之案例。無法排除可能對新生兒/嬰兒造成風險之可能性。因此決定是否停止餵乳或停止/禁用Pantoprazole治療時，應將餵乳對孩童之效益以及Pantoprazole治療對病人之效益納入考量。
生育力
無動物試驗證據顯示投予Pantoprazole會影響生育力(請見臨床前安全性資料)。

【對於駕駛與操作機器能力的作用】依文獻記載
Pantoprazole對駕駛與操作機器能力影響不大或無任何影響。
可能會出現藥物不良反應，例如頭暈及視力障礙(請見不良作用)。若上述能力受到影響，病人不得駕駛或操作機器。

【不良作用】依文獻記載
大約有5%的病人會出現藥物不良反應(ADR)。最常見之ADR為注射部位出現血栓性靜脈炎。大約有1% 的病人曾出現腹瀉與頭痛。
下表列出Pantoprazole之不良反應，根據下列發生頻率分類排名：
非常常見(≧1/10)；常見(≧1/100至< 1/10)；不常見(≧1/1,000至< 1/100)；罕見(≧1/10,000至< 1/1,000)；非常罕見(< 1/10,000)、未知(無法根據現有資料進行預估)。
無法根據所有上市後經驗通報之不良反應提供任何不良事件發生頻率，故發生頻率為「未知」。
依嚴重程度由高至低列出各頻率組別之不良反應。
表1 臨床試驗與上市後經驗之Pantoprazole不良反應

發生頻率 / 系統器官分類	常見	不常見	罕見	罕見非常	未知
血液與淋巴系統疾病			顆粒性白血球缺乏症	血小板減少症；白血球減少症；全血細胞減少症	
免疫系統疾病			過敏反應(包括過敏性反應與過敏性休克)		
代謝與營養疾病			高血脂症與脂肪增加(三酸甘油酯、膽固醇)；體重變化		低血鈉症；低血鎂症(請見注意事項及警語)；低血鈣症[1]；低血鉀症[2]
精神疾病		睡眠障礙	憂鬱症(以及所有惡化現象)	空間障礙(與所有惡化現象)	幻覺：意識混淆（尤其是易感性病人，以及上述原有症狀惡化）
神經系統疾病		頭痛；頭暈	味覺障礙		感覺異常
眼部疾病			視力障礙/視力模糊		
胃腸道疾病	胃底腺息肉(良性)	腹瀉；噁心/嘔吐；腹脹與脹氣；便祕；口乾；腹痛與不適			顯微性結腸炎
肝膽疾病		肝臟酵素升高(轉氨酶、γ-GT)	膽紅素升高		肝細胞受損；黃疸；肝細胞衰竭
皮膚與皮下組織疾病		皮疹/疹子/發疹；皮膚搔癢	蕁麻疹；血管性水腫		史蒂芬強生症候群；萊爾症候群；多型性紅斑；光敏感；亞急性皮膚型紅斑性狼瘡(請見注意事項及警語)
肌肉骨骼與結締組織疾病		體關節、手腕或脊柱骨折(請見注意事項及警語)	關節痛；肌肉痛		肌肉痙攣[2]
腎臟與泌尿道疾病					間質性腎炎(可能惡化為腎衰竭)
生殖系統與乳房疾病			男性女乳症		
全身疾病與給藥部位症狀	注射部位血栓性靜脈炎	無力、疲勞與全身不適	體溫升高；周邊水腫		

[1] 低血鎂症造成之低血鈣症
[2] 電解質失調造成之肌肉痙攣

上市後經驗：
代謝和營養方面異常–低血鎂。
疑似不良反應的通報
在藥品上市後通報疑似不良反應相當重要。以協助持續監測藥品之效益/風險平衡。專業醫療人員應使用全國通報系統，通報任何疑似不良反應。

【藥物過量】依文獻記載
目前人類無已知藥物過量症狀。
於2分鐘內靜脈注射高達240 mg藥物之全身性曝藥量的耐受性良好。
由於Pantoprazole廣泛與蛋白質結合，其無法立即由透析移除。
若藥物過量造成中毒之臨床徵兆，除提供對症治療與輔助治療外，無特殊建議療法。

【藥理學特性】依文獻記載
【藥效學特性】依文獻記載
藥物分類：氫離子幫浦抑制劑，ATC碼：A02BC02
作用機轉
Pantoprazole屬於substituted benzimidazole類，藉由壁細胞的氫離子幫浦之專一性阻斷來抑制胃鹽酸分泌。
當Pantoprazole在壁細胞的酸性環境下會被轉變成作用型態來抑制H+，K+-ATPase酵素，即胃內鹽酸產生的最後步驟。其抑制作用是劑量依存性且影響基礎胃酸及因刺激而產生的胃酸分泌。
部分病人之症狀可於2週內消失。
如同其他氫離子幫浦抑制劑及H2受體抑制劑一樣，當以Pantoprazole治療時，會造成胃內酸度降低，因此胃激素依酸度降低比例而增加胃酸，以達平衡。胃激素增加是可逆性的，由於Pantoprazole和細胞接受體的遠端酵素結合，所以可單獨抑制鹽酸分泌，而不受其他物質(乙醯膽化、組織氨、胃激素)的刺激。口服或靜脈注射效果是一樣的。
藥效學作用
Pantoprazole會增加空腹胃泌素濃度。短期使用時，大部分案例之胃泌素濃度都不會超過正常上限。長期治療時，大部分案例之胃泌素濃度會增加兩倍。但有少數個案出現大幅增加。因此，只有少部分案例之特殊內分泌(ECL)細胞數量於長期治療期間出現輕微至適量增加(單純至腺瘤樣增生)。然而根據目前所進行之研究發現，未於人體內觀察到曾於動物試驗內觀察到之類癌前驅物(非典型增生)或胃類癌(請見**臨床前安全性資料**)。
根據動物試驗結果，無法完全排除接受Pantoprazole長期治療超過一年對甲狀腺內分泌參數之影響。
在以抗分泌藥物產品治療期間，血清胃泌素因反應於酸分泌的減少而增加。CgA也由於胃酸度降低而增加。增加的CgA水平可能干擾神經內分泌腫瘤的檢查。
已知且公佈的證據建議應在CgA測量之前的5天和2週之間，停用氫離子幫浦抑制劑。
這是爲了讓可能在PPI治療後被假性升高之CgA水平返回參考範圍。

【藥動特性】依文獻記載
一般藥動學
於單一劑量投予後或重覆投予後其藥動性質並無差異。於10-80mg的劑量範圍內，無論是口服投予或靜脈注射，Pantoprazole於血漿之動力學幾乎是呈線性。
分佈
Pantoprazole的血清蛋白質結合度約爲98%，分佈體積約0.15 L/公斤。
生物轉換
此藥物幾乎僅透過肝臟代謝。主要代謝途徑爲CYP2C19去甲基化伴隨硫酸鹽結合反應；其他代謝途徑包括CYP3A4氧化作用。
排除
最終半衰期大約爲1小時，廓清率約爲0.1 L/h/kg，少數病人曾出現延遲排除現象。因爲Pantoprazole對於壁細胞之特定作用，所以排除半衰期與較長的作用期間(胃酸分泌的抑制)沒有關聯。
腎臟排除爲Pantoprazole代謝物之主要排泄途徑(約80%)，其他則透過糞便排除。Desmethylpantoprazole結合硫酸鹽後爲血清及尿液之主要代謝物，此主要代謝物的半衰期(約1.5小時)低於Pantoprazole之半衰期。
特殊族群
緩慢代謝者
大約有3%的歐洲人口缺乏有效的CYP2C19酵素，因此稱爲緩慢代謝者。這些病人可能主要透過CYP3A4催化Pantoprazole代謝作用。投予單劑40 mg Pantoprazole後，緩慢代謝者之平均血漿濃度-時間曲線下面積約高於體內含有效CYP2C19酵素者(快速代謝者)6倍。平均最高血漿濃度約增加60%。這些結果對Pantoprazole之劑量學無潛在影響。
腎功能不全
當投予Pantoprazole於腎功能受限病人時(包括腎透析病人)不須調整劑量。當Pantoprazole投予健康受試者其半衰期很短。只有非常少量的Pantoprazole會被透析。雖然主要代謝物的半衰期稍微延遲(2-3小時)，但仍可快速地被排泄，因此不會造成蓄積。
肝功能不全
對於有肝硬化病人(輕度和中度肝功能受損)，雖然半衰期時間增加至7-9小時之間，暴露量(AUC)增加至5-7倍，但與一般健康受試者相較之下，其最高血清濃度僅稍微增加1.5倍。
年長者
與年輕受試者相較，老年志願受試者之暴露量(AUC)及血中最高濃度(C_{max})稍微高出，並不具臨床意義。
兒童族群
單次投予2-16歲之孩童靜脈注射0.8或16毫克/公斤體重的Pantoprazole，Pantoprazole的清除率與年齡或體重並無特定的相關連性。血中濃度時間曲線底下面積(AUC)及分佈體積是根據成人資料而來。

【臨床前安全性資料】依文獻記載
依據傳統的安全性藥理學、重覆劑量毒性及基因毒性試驗，臨床前資料顯示對人體無特別的危險性。
在一個爲期2年於老鼠的致癌研究中，發現有神經內分泌瘤。除此之外，於老鼠胃部前端也發現有鱗狀細胞乳頭狀瘤。藉由substituted benzimidazole的作用機轉導致胃類癌形成已被謹慎觀察，並且可定論出，老鼠於長期高劑量治療期間出現的繼發反應是胃泌素血清值的大幅增加。
在爲期2年的研究中，由於Pantoprazole於老鼠肝臟的高代謝率，在老鼠及雌性家鼠發現肝臟腫瘤數目有增加的現象。
在給予高劑量(200mg/kg)的老鼠身上，發現甲狀腺的腫瘤化有輕微增加，這些腫瘤的出現與Pantoprazole於老鼠肝臟的誘導甲狀腺素分解的改變有關。由於用於人類的治療劑量不高，因此不預期會產生甲狀腺方面的副作用。
在一項評估骨骼發育的大鼠週產期生殖研究中，在暴露量約爲人類臨床暴露的2倍下，觀察到後代毒性(死亡，平均體重降低，平均增加體重較少和骨骼生長減少)的徵象。
至恢復期結束，各組的骨骼參數相似，在無藥物恢復期後，體重也趨向於可逆性。
僅有斷奶前的大鼠幼崽(最多21天大)死亡率增加的報告，其佔計相當於2歲大的嬰兒。這一發現與小兒族群的相關性尚不清楚。
在先前對大鼠進行的週產期研究中，相較於劑量5mg/kg，在較低劑量3mg/kg沒有發現副作用。研究顯示並無生育力受損或致畸胎性作用的證據。
於老鼠的研究中也發現，Pantoprazole會穿過胎盤且於懷孕後期會增加。因此，Pantoprazole的濃度在胎兒出生前會短暫地增加。

【用藥細節】
賦形劑
Sodium Citrate、Mannitol、Sodium Hydroxide。

【配伍禁忌】依文獻記載
除使用及操作說明所述之外，本藥品不得與其他藥品混合。

【保存上之注意】
1. 本藥應置於小兒伸手不及處。
2. 於25℃以下、避光儲存。
3. 請將藥品放置於包裝盒內。
4. 請在有效期限內使用。

【包　　裝】
40毫克玻璃小瓶裝，100支以下紙盒裝。

YUNG SHIN 永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.
公 司 地 址：台中市大甲區中山路1段1191號
電　　話：(04)2687510 0
台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號

2155884

2155884