

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Somac 40 mg, injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg pantopratsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 1 mg dinatriumedetaattia ja 0,24 mg natriumhydroksidia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä injektiopulloa kohden, eli se on käytännössä 'natriumiton'.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Refluksiesofagiitti
- Maha- ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretooriset sairaustilat

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääke pitää antaa terveydenhuollon ammattilaisen toimesta ja asianmukaisessa lääketieteellisessä valvonnassa.

Laskimoon annettavan Somac-valmisteen käyttöä suositellaan vain siinä tapauksessa, että käyttö suun kautta ei ole tarkoituksenmukaista. Tietoa on olemassa laskimonsisäisestä käytöstä korkeintaan 7 vuorokauden ajalta. Niinpä heti kun hoito suun kautta on mahdollista, laskimoon annettavan Somac-valmisteen käyttö lopetetaan ja hoitoa jatketaan suun kautta otettavilla 40 mg:n pantopratsolitableteilla.

Annostus

Maha- ja pohjukaissuolihaava, refluksiesofagiitti

Suosittelun annos laskimoon on yksi injektiopullo Somac-valmistetta (40 mg pantopratsolia) vuorokaudessa.

Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretooriset sairaustilat

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretooristen sairaustilojen pitkäaikaiskäsittelyssä aloitusannos on 80 mg Somac-valmistetta vuorokaudessa. Sen jälkeen annosta voidaan suurentaa tai pienentää mahahapon erityksen perusteella. Jos vuorokausiannos on suurempi kuin 80 mg, se otetaan kahdessa osassa. Annos voidaan tilapäisesti suurentaa yli 160 mg:aan pantopratsolia, mutta tätä annosta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen hapon salpaamiseksi riittävästi.

Jos mahahapon erityis on saatava hallintaan nopeasti, aloitusannos 2 x 80 mg Somac-valmistetta riittää suurimmalla osalla potilaista vähentämään haponerityksen tavoitealueelle (< 10 mEq/h) yhden tunnin kuluessa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa (puoli injektiopulloa 40 mg:n pantopratsolia, ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Somac 40 mg -injektioliuoksen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tämän vuoksi Somac 40 mg -injektioliuoksen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Käyttövalmis liuos valmistetaan 10 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9-prosenttinen). Katso valmistusohjeet kohdasta 6.6. Käyttövalmis liuos voidaan antaa potilaalle sellaisenaan tai sen jälkeen kun se on sekoitettu 100 ml:aan natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9-prosenttinen) tai glukoosi-injektioliuosta (55 mg/ml, 5-prosenttinen).

Liuos on käytettävä valmistuksen jälkeen 12 tunnin kuluessa.

Lääke annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mahalaukun pahanlaatuiset sairaudet

Pantopratsolin oireita lievittävä vaikutus saattaa peittää taustalla olevien mahalaukun pahanlaatuisten sairauksien oireet ja voi siten viivyttää oikean diagnoosin tekoa. Jos hälyttäviä oireita (kuten merkittävää tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennusta, anemiasia tai mustia veriulosteita) ilmenee tai jos potilaalla epäillä tai todetaan mahahaava, pitää pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus sulkea pois.

Lisätutkimuksia pitää harkita, jos oireet eivät lieviy asianmukaisesta hoidosta huolimatta.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa, maksaentsyymiarvoja on tarkkailtava hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot suurenevat, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Yhteiskäyttö HIV-proteaaasin estäjien kanssa

Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaaasin estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Bakteerien aiheuttamat ruoansulatuselimistön infektiot

Somac-hoito saattaa suurentaa maha-suolikanavan bakteeritulehdusten riskiä hieman (kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*- tai *C.difficile*-infektiot).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä injektiopulloa kohden, eli se on käytännössä 'natriumitonta'.

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten pantopratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita (esim. diureetit).

Luunmurtumat

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjien käytön yhteydessä on hyvin harvoin esiintynyt SCLE-tapauksia. Jos ihovaurioita ilmenee (etenkin, jos niitä on auringonvalolle alttiilla alueilla) ja potilaalla on samaan aikaan nivelkipuja, hänen on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Somac-hoidon lopettamista. Jos potilaalla on ilmennyt SCLE-oireita aiemman protonipumpun estäjähoidon yhteydessä, hänen riskinsä SCLE-reaktiolle toisen protonipumpun estäjähoidon yhteydessä saattaa olla tavallista suurempi.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Somac-hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden imeytymisen farmakokinetiikka on pH-arvosta riippuvainen

Suuresta ja pitkäkestoisesta mahahapon erityksen estosta johtuen pantopratsoli saattaa vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden imeytymiseen, joiden biologinen hyötyosuus suun kautta otettuina riippuu mahan pH:sta. Näitä ovat esim. jotkut atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

HIV-proteaasin estäjät

Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaasin estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Jos HIV-proteasasin estäjän ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, suositellaan potilaan tilan huolellista kliinistä seuranta (esim. viruskuorma). Pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa. HIV-proteasasin estäjän annosta on mahdollisesti säädettävä.

Kumariiniantikoagulantit (fenprokumoni tai varfariini)

Pantopratsolin ja varfariinin tai fenprokumonin samanaikainen anto ei ole muuttanut varfariinin tai fenprokumonin farmakokinetiikkaa tai potilaan INR-arvoa. Protonipumpun estäjä ja varfariinia tai fenprokumonia samanaikaisesti saaneilla potilailla on kuitenkin raportoitu suurentuneita INR-arvoja ja pidentynyttä protrombiiniaikaa. INR-arvon nousu ja protrombiiniajan piteneminen voivat johtaa normaalista poikkeaviin verenvuotoihin ja jopa potilaan kuolemaan. Pantopratsolia ja varfariinia tai fenprokumonia saavia potilaita on mahdollisesti seurattava INR-arvon nousun ja protrombiiniajan pitenemisen varalta.

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiannosten (esim. 300 mg) ja protonipumpun estäjien yhteiskäytön on raportoitu suurentavan metotreksaattipitoisuutta joillakin potilailla. Näin ollen suuria metotreksaattiannoksia käytettäessä, esim. syöpä- ja psoriaasipotilaiden hoidossa, pantopratsolin käytön keskeyttämistä väliaikaisesti on ehkä harkittava.

Muut yhteisvaikutustutkimukset

Pantopratsoli metaboloituu laajasti maksassa sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19:n kautta tapahtuva demetylaatio ja muihin metaboliareitteihin lukeutuu mm oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Yhteisvaikutustutkimuksissa muiden samojen reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden, kuten karbamatsepiinin, diatsepaamin, glibenklamidin, nifedipiinin ja levonorgestreeliä ja etinyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien, kanssa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Pantopratsolin yhteisvaikutuksia muiden saman entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden tai lääkeaineiden kanssa ei voida pois sulkea.

Useiden yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että pantopratsoli ei vaikuta sellaisten vaikuttavien aineiden metaboliaan, jotka metaboloituvat CYP1A2:n (kuten kofeiini, teofylliini), CYP2C9:n (kuten piroksikaami, diklofenaakki, naprokseeni), CYP2D6:n (kuten metoprololi) tai CYP2E1:n (kuten etanoli) kautta, eikä se häiritse digoksiinin p-glykoproteiiniin liittyvää imeytymistä.

Yhteisvaikutuksia ei esiintynyt samanaikaisen antasidien käytön aikana.

On myös tehty yhteisvaikutustutkimuksia pantopratsolin ja yhdistelmähoidossa käytettävien antibioottien (klaritromysiini, metronidatsoli, amoksisilliini) kesken. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP2C19-entsyymiä:

CYP2C19-entsyymien toimintaa estävät aineet, kuten fluvoksamiini, saattavat lisätä potilaan systeemistä altistumista pantopratsolille. Pantopratsoliannoksen pienentämistä voidaan harkita potilaille, jotka saavat pitkäaikaista pantopratsolihoitoa, sekä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat pienentää näiden entsyymien kautta metaboloituvien protonipumpun estäjien pitoisuuksia plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskaudesta) Somac-valmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Somac-lääkkeen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on havaittu pantopratsolin erittymistä rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoa pantopratsolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi päätöksessä imetyksen lopettamisesta tai Somac-hoidon lopettamisesta / Somac-hoidosta pidättäytymisestä pitäisi ottaa huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Somac-hoidon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

Pantopratsolilla suoritetuissa eläintutkimuksissa ei ole nähty minkäänlaisia viitteitä heikentyneestä hedelmällisyydestä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pantopratsolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja näköhäiriöitä, saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8). Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

On odotettavissa, että noin 5 %:lle potilaista tulee haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on tromboflebiitti injektiokohdassa. Ripulia ja päänsärkyä esiintyi noin 1 %:lla potilaista.

Alla olevassa taulukossa luetellaan pantopratsolin käytön aikana raportoidut haittavaikutukset seuraavan yleisyysluokituksen mukaan:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), ei tiedossa (ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevan tiedon perusteella).

Kaikesta valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä ei ole mahdollista arvioida haittavaikutusten yleisyyttä, joten niiden kohdalla on yleisyytenä mainittu ”tuntematon”.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokissa niin, että ensin mainitaan vakavimmat haittavaikutukset.

Taulukko 1. Pantopratsolin aiheuttamat haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Esiintymis- tiheys	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Elinluokka					
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	Trombosyto- penia, Leukopenia, Pansytopenia	
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemia ja rasva-arvojen		Hyponatremia, Hypomagnese-

Esiintymis- tiheys Elinluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
			(triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		mia (ks. kohta 4.4) Hypokalsemia ⁽¹⁾ Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Masennus (ja sen paheneminen)	Desorientaatio (ja sen paheneminen)	Hallusinaatiot, sekavuus (erityisesti altistuneilla potilailla, sekä näiden oireiden paheneminen siinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuhäiriöt		Tuntoharhat
Silmät			Näköhäiriöt / näön hämärtyminen		
Ruuan sulatus- elimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli Pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja -vaivat			Mikroskooppin en koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymi- arvojen suurene- minen (transaminaasit, γ-GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasolu- vauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma / eksanteema / iho-oireiden puhkeaminen, kutina	Urtikaria, angioedeema		Stevens– Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , valoyliherk- kyys, subakuutti kutaaninen <i>lupus erythematosus</i> (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja		Lonkan, ranteen	Nivelkipu,		Lihaskouristuk-

Esiintymis- tiheys	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Elinluokka sidekudos		tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)	lihaskipu		set ⁽²⁾
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaali- nen munuais- tulehdus (joka voi edetä munuaisten vajaatoiminnak- si)
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Trombofle-biitti injek- tiokohdassa	Heikkous, voimattomuus ja huonovointisuus	Ruumiinlämmö n kohoaminen, ääreisturvotus		

^{1.} Hypokalsemia hypomagnesemian yhteydessä

^{2.} Lihaskouristukset elektrolyytihäiriön seurauksena

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

Systemisessä altistuksessa jopa 240 mg:n annokset annettuna laskimoon 2 minuutin aikana olivat hyvin siedettyjä.

Koska pantopratsoli sitoutuu laajasti proteiineihin, se ei poistu helposti dialyysillä.

Jos yliannostuksesta aiheutuu kliinisiä myrkytysoireita, hoidoksi suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

Vaikutusmekanismi

Pantopratsoli on substituoitu bentsimidatsoli, joka estää mahan suolahappoeritystä salpaamalla spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuja.

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseksi muodokseen parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺,K⁺-ATPaasi-entsyymiä, eli suolahapon muodostuksen viimeistä vaihetta mahalaukussa. Esto on annoksesta riippuvainen ja vaikuttaa sekä perus- että stimuloituun haponeritykseen. Useimmilla potilailla oireet häviävät kahden viikon kuluessa. Kuten muutkin protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat, pantopratsoli vähentää mahalaukun happamuutta ja siten lisää gastriinin määrää suhteessa happamuuden vähentymiseen. Gastriinin määrän lisääntyminen on korjautuvaa. Koska pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solureseptoritasoon nähden, se voi estää suolahapon eritystä riippumatta muiden aineiden (asetyylikoliini, histamiini, gastriini) aiheuttamasta stimulaatiosta. Vaikutus on sama sekä suun kautta otetulla että laskimoon annetulla valmisteella.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmissa tapauksissa ylitä normaalia ylärajaa. Pitkäaikaisen hoidon aikana gastriinitasot useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurenevat liikaa kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena mahalaukun spesifisten endokriinisten solujen (ECL-solujen) määrä suurenee hieman tai kohtalaisesti pienellä osalla potilaista pitkäkestoisen hoidon aikana (yksinkertaisesta adenomatoidiseen hyperplasiaan). Tähänastisten tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittua karsinoidiesiasteiden (epätyypillinen hyperplasia) tai mahalaukun karsinoidien muodostusta ei kuitenkaan ole havaittu ihmisellä.

Eläinkokeiden tulosten perusteella vaikutuksia kilpirauhasen endokriinisiin parametreihin ei voida kokonaan sulkea pois, kun pitkäaikainen pantopratsolihoito kestää yli vuoden.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä

Farmakokinetiikka ei vaihtele kerta-annoksen tai toistuvan annostelun jälkeen. Kun annos on 10–80 mg, pantopratsolin kinetiikka plasmassa on lineaarista sekä suun kautta että laskimoon tapahtuvan annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Pantopratsoli sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98-prosenttisesti. Jakautumistilavuus on noin 0,15 l/kg.

Biotransformaatio

Pantopratsoli metaboloituu lähes yksinomaan maksassa. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19:n kautta tapahtuva demetylaatio, jota seuraa sulfaattikonjugaatio; muissa metaboliareiteissä on mukana oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika on noin 1 tunti ja puhdistuma on noin 0,1 l/h/kg. Eliminaatio oli hitaampaa muutamilla koehenkilöillä. Koska pantopratsoli sitoutuu spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuihin, eliminaation puoliintumisaika ei korreloi huomattavasti pidemmän vaikutuksen keston kanssa (suolahapon erityksen esto).

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 80 %), loput poistuvat ulosteen mukana. Päämetaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on desmetyylipantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole juurikaan pidempi kuin pantopratsolilla.

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:ta eurooppalaisesta populaatiosta puuttuu toiminnallinen CYP2C19-entsyymi, ja he ovat hitaita metaboloijia. Näillä henkilöillä pantopratsolin metabolia katalysoituu todennäköisesti pääasiassa CYP3A4:n kautta. 40 mg:n pantopratsolin kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen alue plasman pitoisuus-aika-käyrän alla oli noin 6 kertaa suurempi henkilöillä, jotka ovat hitaita metaboloijia, kuin koehenkilöillä, joilla on toiminnallinen CYP2C19-entsyymi (nopea metabolia). Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa suurensivat noin 60 %:lla. Nämä löydökset eivät vaikuta pantopratsolin annostukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää annettaessa pantopratsolia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyttä (mukaan lukien dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveillä koehenkilöilläkin. Vain pieniä määriä pantopratsolia poistuu dialyysillä. Vaikka päämetaboliitin puoliintumisaika on kohtalaisesti pidentynyt (2–3 h), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kerry elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka maksakirroosipotilaiden (Child-luokat A ja B) puoliintumisaikat pitenevät 7–9 tuntiin ja AUC-arvot suurensivat kertoimella 5–7, enimmäispitoisuus seerumissa suureni vain vähän, kertoimella 1,5, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Iäkkäät henkilöt

AUC- ja C_{max} -arvojen hienoinen suureneminen iäkkäillä vapaaehtoisilla nuorempiin verrattuna ei myöskään ole kliinisesti merkittävää.

Pediatriset potilaat

Kun 2–16-vuotiaille lapsille annettiin laskimoon pantopratsolia kerta-annoksena joko 0,8 tai 1,6 mg/kg, ei pantopratsolin puhdistuman ja iän tai painon välillä ollut merkittävää yhteyttä. AUC-arvo ja jakautumistilavuus vastasivat aikuisten tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyissä kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa löydettiin neuroendokriinisiä neoplasmoja. Lisäksi rottien mahalaukun etuosasta löydettiin levyepiteelisoluisia papilloomia. Mekanismia, jolla subsituoidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneille seerumin gastrinipitoisuuksille, joita rotilla kehittyi pitkäaikaisen, suuriannoksisen hoidon aikana. Jyrsijöillä tehdyissä kaksivuotisissa tutkimuksissa maksakasvainten määrän havaittiin lisääntyneen rotilla ja naarashiirillä, minkä tulkittiin johtuvan pantopratsolin nopeasta metaboliasta maksassa.

Kilpirauhasen neoplastisten muutosten havaittiin lisääntyneen hieman suurinta annosta (200 mg/kg) saaneilla rotilla. Neoplastojen esiintyminen liittyy pantopratsolin aiheuttamiin muutoksiin tyroksiinin hajoamisessa rotan maksassa. Koska ihmisen hoitoannos on pieni, ei kilpirauhaseen kohdistuvia haittavaikutuksia ole odotettavissa.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa, jolla arvioitiin luun kehitystä, havaittiin merkkejä toksisuudesta jälkeläisillä (kuolleisuus, pienempi keskimääräinen paino, pienempi keskimääräinen painonnousu ja luun kasvun väheneminen), kun rottien altistus (C_{max}) oli noin kaksinkertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen. Palautumisvaiheen loppuun mennessä luuparametrit olivat samanlaiset kaikissa ryhmissä, ja myös painossa oli havaittavissa palautumista lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen. Kuolleisuuden lisääntymistä on raportoitu vain vieroittamattomilla rotanpoikasilla (ikä korkeintaan 21 päivää), minkä arvioidaan vastaavan korkeintaan 2-vuotiaita lapsia. Tämän löydöksen merkitys pediatristen potilaiden kannalta on epäselvä. Aiemmassa rotilla tehdyssä peri- ja postnataalitutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia, kun käytettiin hieman pienempää annosta 3 mg/kg; tässä tutkimuksessa käytetty pieni

annos oli 5 mg/kg. Tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista.

Istukan läpäisevyyden lääkeaineelle havaittiin lisääntyvän rotilla tiineyden edistyessä. Tämän seurauksena pantopratsolin pitoisuus sikiössä suurenee juuri ennen syntymää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta

Valmistuksen tai valmistuksen ja laimennuksen jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 12 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi.

Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Katso valmiin ja laimennetun lääkkeen säilytysohjeet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml:n kirkas, lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa on alumiinikorkki ja harmaa kumitulppa; pullo sisältää 40 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo ja 5 (5 x 1) injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Sairaalapakkaukset: 1 injektiopullo, 5 (5 x 1) injektiopulloa, 10 (10 x 1) injektiopulloa ja 20 (20 x 1) injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttövalmis liuos valmistetaan injisoimalla 10 ml natriumkloridi-injektio-liuosta (9 mg/ml, 0,9-prosenttinen) jauhetta sisältävään injektio-pulloon. Tuote on valmistuksen jälkeen kirkasta, kellertävää liuosta. Tämä liuos voidaan antaa potilaalle sellaisenaan tai sen jälkeen kun se on sekoitettu 100 ml:aan natriumkloridi-injektio-liuosta (9 mg/ml, 0,9-prosenttinen) tai glukoosi-injektio-liuosta (55 mg/ml, 5-prosenttinen). Laimentamiseen pitää käyttää lasi- tai muoviasiaa.

Valmistuksen tai valmistuksen ja laimennuksen jälkeen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 12 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi.

Somac-valmistetta ei saa valmistaa tai sekoittaa muiden kuin mainittujen liuottimien kanssa.

Lääke annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

Injektiopullon sisältö on käytettävä kerralla. Astiaan jäänyt tai ulkonäöltään muuttunut (esim. samentunut tai saostunut) tuote pitää hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13057

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.2.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.6.2019

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavana Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) verkkosivulta <http://www.fimea.fi>.