

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazol Accord 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg pantopratsolia (natriumseskvihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIININSET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pantoprazol Accord -valmiste on tarkoitettu aikuisille ja sen käyttöaiheita ovat:

- ruokatorvitulehdus (refluksiesofagiitti)
- maha- ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger-Ellisonin -oireyhtymä ja muut patologiset hypersekretoriset sairaustilat

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

Maha- ja pohjukaissuolihaava, refluksiesofagiitti

Suositeltu annos laskimoon on yksi injektiopullo Pantoprazol Accord -valmistetta (40 mg pantopratsolia) vuorokaudessa.

Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretoriset sairaustilat

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoristen sairaustilojen pitkääikaishoidossa aloitusannos on 80 mg Pantoprazol Accord -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 tästä annosta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen hapon salpaamiseksi riittävästi.

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

Eriityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa pantopratsolin vuorokausia on annettava enintään 20 mg:aa (puoli injektiopulloa 40 mg:n pantopratsolia, ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkääät

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

Pediatriset potilaat

Pantoprazol Accord 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tämän vuoksi Pantoprazol Accord -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

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

Antotapa

Käytövalmis liuos valmistetaan 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Käytöönvalmistusohjeet, ks. kohta 6.6. Käytövalmis liuos voidaan antaa sellaisenaan tai se voidaan sekoittaa ensin 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä tai 55 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä.

Käytövalmiiksi saatettu liuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa valmistamisesta (ks. kohta 6.3).

Lääkevalmiste annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoituksset 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 tekona. Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten merkittävä tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriötä, verioksennusta, anemiaa tai mustia veriulosteita) tai hänellä epäillään tai todetaan olevan mahahaava, on pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus suljettava pois.

Lisätutkimuksia on harkittava, jos oireet eivät lievity asianmukaisesta hoidosta huolimatta.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, maksaentsyymiä on tarkkailtava hoidon aikana.

Jos maksentsyyymiä suurenevät, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö HIV-proteaaasin estäjien kanssa

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

Ruuansulatuskanavan bakteeri-infektiot

Pantoprazol Accord 40 mg -hoito voi suurentaa hieman ruuansulatuskanavan bakteeri-infektoriskiä (esim. *Salmonella*- ja *Campylobacter* tai *C. difficile*-infektioiden riskiä).

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemialla on harvoissa tapauksissa raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI) kuten Pantoprazol Accord-valmisteella ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmiten vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaanisia lihassupistuksia, deliriumia, kouristelua, huimausta ja kammoarytmioita voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja jäädä huomaamatta. Hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan ja/tai hypokalemiaan (ks. Kohta 4.8) Useimmilla potilailla hypomagnesemia (sekä hypomagnesemian liittyvä hypokalsemia ja/tai hypokalemia) korjaantuu magnesiumiläällä ja protonipumpun estäjälääkyksen lopettamisella.

Magnesiumpitoisuuden mittaamista on harkittava ennen protonipumpun estäjälääkyksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, jos protonipumpun estäjälääkyksen arvellaan olevan pitkäkestoina tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemian aiheuttavia lääkeitä (esim. diureetteja).

Luunmurtumat

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkääikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä 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.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (SCAR)

Vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (SCAR), mukaan lukien erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja yleisoireinen eosinofiline oireyhtymä (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia, on raportoitu pantopratsolin käytön yhteydessä; esiintymistä on tuntematon (ks. kohta 4.8). Potilaille pitää kertoa ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän tilaansa pitää seurata tarkasti siltä varalta, että ihoreaktioita ilmenee.

Jos potilaalle tulee näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita, pantopratsolin käyttö pitää lopettaa välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa pitää harkita.

Vaikutukset laboratoriokokeisiin

Kromogranini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Pantoprazol Accord -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (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.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin

aurionvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelpipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteen Pantoprazol Accord käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Apuainevaroitus:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

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 hyötyosuuus suun kautta otettuna riippuu mahan pH:sta. Näitä ovat esim. jotkut atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

*HIV-proteasin estäjät*Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteasin estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäytöä ei suositella, sillä yhteiskäytö pienentää tällaisten HIVproteaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Jos HIV-proteasin estäjän ja protonipumpun estäjän yhteiskäytöä pidetään välttämättömänä, suositellaan potilaan tilan huolellista klinistä seurantaa (esim. viruskuorma). Pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa. HIV-proteasin estäjän annosta on mahdollisesti säädetävä.

Kumariiniantikoagulantit (fenprokumoni tai varfariini)

Pantopratsolin ja varfariinin tai fenprokumonin samanaikainen anto ei ole muuttanut varfariinin tai fenprokumonin farmakokinetiikkaa tai potilaan INR-arvoa. Protonipumpun estäjiä 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 poikkeavien verenvuotoihin ja jopa potilaan kuolemaan. Pantopratsolia ja varfariinia tai fenprokumonia saavia potilaita on mahdollisesti seurattava INR-arvon nousun ja protrombiiniajan pitenemisen varalta.

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiaannosten (esim. 300 mg) ja protonipumpun estäjien samanaikaisen käytön on ilmoitettu johtavan joillakin potilailla metotreksaattipitoisuksien suurenemiseen. Suuriannoksista metotreksaattia käytettäessä (esim. syövän ja psoriaasin hoidon yhteydessä) on siis ehkä harkittava pantopratsolioidon tilapäistä keskeyttämistä.

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 lääkkeiden, kuten karbamatepiinin, 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 metabolismiin, jotka metaboloituvat CYP1A2:n (kuten kofeiini, teofylliini),

CYP2C9:n (kuten piroksikaami, diklofenaakki, naprokseeni), CYP2D6:n (kuten metoprololi) tai CYP2E1:n (kuten etanolli) kautta, eikä se häiritse digoksiinin p-glykoproteiiniin liittyvää imetyymistä.

Yhteisvaikutuksia ei esiintynyt samanaikaisen antasidien käytön aikana.

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

Lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP2C19-entsyyymiä:

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

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat pienentää näiden entsyyymien kautta metaboloituvien protonipumpun estäjien pitoisuksia plasmassa.

Lääkeaineiden ja laboratoriokokeiden yhteisvaikutukset:

Väriä positiivisia tuloksia on raportoitu virtsakokeista, joissa on seulottu tetrahydrokannabinolia (THC) pantopratsolia käyttävillä potilailla. Vaihtoehtoisen varmistusmenetelmän käyttöä pitää harkita positiivisten tulosten varmistamiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imety

Raskaus

Kohtalaisten laajat tiedot (300-1000 raskaudesta) pantopratsolivalmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen tokisiuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Pantoprazol Accord -lääkkeen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imety

Eläinkokeissa on havaittu pantopratsolin eritymistä rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoa pantopratsolin eritymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta eritymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Vastaantyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi päätkösestä imetyksen lopettamisesta/ tai Pantoprazol Accord 40 mg -hoidosta pidättäytymisestä pitäisi tehdä niin, että otetaan huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Pantoprazol Accord 40 mg -hoidon hyöty naisille.

Hedelmällisyys

Pantopratsolin antamisen ei todettu heikentävän hedelmällisyyttä eläimillä tehdynissä tutkimuksissa (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.

Alla olevassa taulukossa luetellaan pantopratsolin käytön aikana raportoidut haittavaikutukset seuraavan yleisyyssluokitukseen 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 ($< 1/10\,000$), tuntematon (ei pystyä 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 yleisyyksluokissa niin, että ensin mainitaan vakavimmat haittavaikutukset.

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

Esiintymistiehys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Elinjärjestelmä					
Veri ja imukudos			Agranulositoosi	Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia	
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemiat ja rasvarivojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		Hyponatremia, hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), hypokalsemia ⁽¹⁾ , hypokalemia ⁽¹⁾
Psyyykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Masennus (ja sen paheneminen)	Desorientaatio (ja sen paheneminen)	Aistiharhat, sekavuus (erityisesti altistuneilla potilailla, sekä näiden oireiden paheneminen siinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuaistin häiriöt		Parestesia
Silmät			Näköhäiriöt / näön sumeneminen		

Esiintymistiehys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Elinjärjestelmä					
Ruuansulatuselimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvoindi/oksentelu, vatsan pingotus ja turvotus, ummetus, suun kuivuus, vatsakipu ja vatsavaivat			Mikroskooppinen koliiitti
Maksa ja sappi		Maksentsyy-miarvojen suureneminen (transaminaasit, gammaglutamyltransfeeraasi)	Bilirubiini-arvon suureneminen		Maksasoluvauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma/eksanteema/ihomuutokset, kutina	Nokkosihottuma, angioedeema		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, (TEN), yleisoireiden eosinofiliinien oireyhtymä (DRESS) erythema multiforme, valoyliherkkyyss, Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4))
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkka-, ranne- ja nikamamurtumat (ks. kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihasspasmi ⁽²⁾

Esiintymistiehys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Elinjärjestelmä					
Munuaiset ja virtsatiet					Tubulointerstitiaali-nefriitti (TIN) (ja mahdollinen eteneminen munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infektiokohdan tromboflebiitti	Astenia, väsymys ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaaminen, ääreisosien turvotus		

1. Hypokalsemia ja/tai hypokalemia saattavat liittyä hypomagnesemiaan

2. Lihasspasmi elektrolyyttihäiriön seurauksena

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdolistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

Jopa 240 mg:n systeeminen altistus annettuna laskimoon 2 minuutin aikana oli hyvin siedetty.

Pantoprotsoli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei voida juurikaan poistaa dialyyssilla.

Hoito:

Jos yliannostukseen liittyy kliinisiä myrkkytyksen merkkejä, mitään spesifisiä hoitosuosituksia ei voida antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa lukuun ottamatta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

Vaikutusmekanismi

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

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseen muotoonsa parietaalisolujen happamassa ympäristössä ja estää parietaalisoluissa H₊,K₊-ATPaasin toimintaa eli mahan suolahappomuodostuksen viimeistä vaihetta. Estovaikutus on annosriippuvainen ja kohdistuu sekä basaaliseen että stimuloituun mahahapon eritykseen. Useimmilla potilailla oireet häviävät 2 viikossa. Kuten muutkin protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat, pantopratsolihoito vähentää mahan happamuutta ja suurentaa siten gastriniipitoisuksia suhteessa happamuuden vähenemiseen. Gastriniipitoisuksien suureneminen on korjautuvaa. Pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solureseptoritasoon nähden, joten se voi estää suolahapon eritystä muiden aineiden (kuten asetyylikoliinin, histamiinin tai gastriinin) aiheuttamasta stimulaatiosta riippumatta. Vaikutus on sama riippumatta siitä, annetaanko valmiste suun kautta vai laskimoon.

Farmakodynamiset vaikutukset

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmiten ylitä viitealueen ylärajaa. Pitkääikaishoidossa gastriniipitoisuudet useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurennevat liikaa kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena mahalaukun spesifisten endokriinisten solujen (ECL-solujen) määrä suurennee lievästi tai kohtalaista pienellä osalla potilaista pitkääikaishoidon aikana (yksinkertaisesta adenomatoottiseen hyperplasiaan). Toistaiseksi tehtyjen tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittuu karsinoidiesiasteiden (epätyypillinen hyperplasia) tai mahalaukun karsinoidien muodostusta ei kuitenkaan ole havaittu ihmisellä.

Eläinkokeiden tulosten perusteella mahdollista vaikutusta endokriinisiin kilpirauhasarvoihin ei voida kokonaan sulkea pois, kun pitkääikainen pantopratsolihoito kestää yli vuoden.

Haponerityksen estäjää käytettäessä seerumin gastriniipitoisuus suurennee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritää neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaisu 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 on samanlainen sekä kerta-annoksen että toistuvan annostelun jälkeen. 10–80 mg annoksilla pantopratsolin kinetikka plasmassa on lineaarinen sekä peroraalisen että laskimoannostelun jälkeen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Lääke metaboloituu lähes yksinomaan maksassa. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19-välisteen demetylaatio, jota seuraa sulfaattikonjugaatio; muihin metaboliareitteihin kuuluu mm. CYP3A4-välisteen oksidaatio.

Eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika on noin 1 tunti ja puhdistuma noin 0,1 l/h/kg. Muutamilla henkilöillä eliminaatio oli hidastunut. Pantopratsoli sitoutuu spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuihin, joten eliminaation puoliintumisaika ei korrelooi huomattavasti pidemmän vaikutuksen keston

(haponerityksen eston) kanssa.

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse (noin 80 %), ja loput erittyvä ulosteeseen. Pääasiallinen metaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on sulfaatin kanssa konjugoitunut desmetyyliantopratsoli. Pääasialisen metaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole paljoakaan pantopratsolin puoliintumisaikaa pidempi.

Eriatyisryhmät

Hitaat metabolojat

Noin 3 %:lla Euroopan väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (hitaat metabolojat). Heillä pantopratsolin metabolismia tapahtuu todennäköisesti lähinnä CYP3A4-välitteisesti. 40 mg:n pantopratsolikerta-annoksen jälkeen plasman AUC-alan keskiarvo oli hitailla metaboloijilla noin 6 kertaa suurempi kuin henkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metabolojat). Lääkkeen keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa suurenivat noin 60 %. Löydöksillä ei ole merkitystä pantopratsolin annostelun kannalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää, jos pantopratsolia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (mukaan lukien dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveilläkin henkilöillä. Vain hyvin pieni määriä pantopratsolia poistuu dialyssilla. Pääasialisen metaboliitin puoliintumisaika on jossain määrin pidentynt (2–3 h), mutta eliminaatio on silti nopeaa eikä kumuloitumista tapahdu.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla (Child-luokat A ja B) lääkkeen puoliintumisaika piteni 7–9 tuntiin ja AUC-arvot suurenivat 5–7-kertaisiksi, mutta lääkkeen huippupitoisuus seerumissa suurenivat vain hieman eli 1,5-kertaiseksi verrattuna terveisiin henkilöihin.

Iäkkääät

AUC- ja C_{max} -arvot ovat iäkkäillä vapaaehtoisilla hieman suuremmat kuin nuoremmilla, mutta tälläkään ilmiöllä ei ole kliinistä merkitystä.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisiille.

Rotilla tehdyissä kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin neuroendokriinisiä kasvaimia. Rottien mahan etuosassa todettiin myös levyepiteelipapilloomia. Mekanismia, jolla substituoidut bentsimidatsolit johtavat mahan karsinoidimuodostukseen, on tutkittu tarkoin. Ilmiön voidaan päätellä olevan sekundaarinen reaktio seerumin huomattavasti kohonneisiin gastrinipitoisuuksiin, joita rotille kehittyi suuriannoksenpitkääkaishoidon aikana. Kaksivuotisissa jyrsjätutkimuksissa havaittiin maksakasvainten määränpienen suurenemista rotilla ja naarashiirillä. Tämän tulkittiin johtuvan pantopratsolin nopeasta maksametabolista.

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

haittavaikutuksia ole odotettavissa.

Rotilla tehdysä peri- ja postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa, jolla arvioitiin luun kehitystä, havaittiin merkkejä toksisuudesta jälkeläisillä (kuolleisuus, pienempi keskimääräinen paino, pienempi keskimääräinen painon nousu 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 tehdysä 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 hedelmällisyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista.

Lääkeaineen kykyä läpäistä istukka arvioitiin rotalla, ja sen havaittiin suurentuvan tiineyden edetessä. Tästä syystä sikiön pantopratsolipitoisuudet suurenevat hieman ennen synnytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

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.

Valmiste tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi avaamisen jälkeen, ellei avaamis- ja laimennustapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.

Jos sitä ei käytetä välittömästi, niin säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso käyttövalmiaksi saatetun ja liuotetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaasta lasista (tyyppi I, Ph.Eur.) valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jossa on alumiinikorkki ja harmaa klorobutyylilikumitulppa . Sisältää 40 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Pakkauskoot:
1 injektiopullo
10 injektiopulhoa
20 injektiopulhoa
50 injektiopulhoa

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmis liuos valmistetaan injisoimalla 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä kuiva-aineinjektiopulloon. Käyttövalmis valmiste on kirkas, kellertävä liuos. Liuos voidaan antaa sellaisenaan tai se voidaan sekoittaa ensin 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä tai 55 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Laimentamiseen pitää käyttää lasi- tai muoviastiaa.

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

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi.

Pantoprazol Accord 40 mg -valmistetta ei saa valmistaa eikä sekoittaa muihin kuin edellä mainittuihin liuotinnesteisiin.

Lääke annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

Injektiopullen sisältö on tarkoitettu vain yhtä käytökertaa varten. Jäljelle jänyt tuote tai tuote, jonka ulkonäkö on muuttunut (siinä voidaan havaita esimerkiksi samentumista tai saostumista) on hävitettävä paikallisten säädösten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 31794

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.01.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).
För fullständig förteckning över hjälpmänen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för vuxna vid behandling av:

- refluxesofagit
- ventrikelsår och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion.

4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal och under sedvanlig medicinsk övervakning.

Intravenös administrering av pantoprazol rekommenderas endast om oral administrering inte är lämplig. Det finns data tillgängliga för intravenös användning i upp till sju dagar. Så snart oral behandling är möjlig ska intravenös behandling med pantoprazol sättas ut och ersättas med 40 mg pantoprazol oralt.

Dosering

Ventrikelsår, duodenalsår och refluxesofagit

Rekommenderad intravenös dos är en injektionsflaska Pantoprazol Accord (40 mg) per dag.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion

För långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion ska patienter starta behandlingen med en daglig dos av 80 mg pantoprazol. Därefter kan dosen titreras upp eller ner efter behov i enlighet med resultaten från mätningar av magsyrautsöndringen. Vid doser över 80 mg per dag ska dosen delas upp och ges två gånger dagligen. En tillfällig dosökning till över 160 mg pantoprazol är möjlig men ska inte administreras längre än vad som krävs för att uppnå tillräcklig syrakontroll.

Vid tillfällen då snabb syrakontroll krävs, är för de flesta patienter en startdos på 2 x 80 mg pantoprazol tillräcklig för att uppnå en sänkning av syrautsöndringen till de uppsatta målnivåerna (<10 mEq/h) inom en timme.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol (en halv injektionsflaska med 40 mg pantoprazol) ska inte överskridas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning för barn under 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte Pantoprazol Accord lösning till barn under 18 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

En lösning färdig för användning bereds i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. För beredningsinstruktioner, se avsnitt 6.6. Den beredda lösningen kan administreras direkt eller efter blandning med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Efter beredningen måste lösningen användas inom 12 timmar.

Läkemedlet ska administreras intravenöst under 2–15 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade bensimidazoler eller mot något hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrisk malignitet

Symtomatiskt svar på behandling med pantoprazol kan dölja symptom på gastrisk malignitet och fördröja diagnos. Om det förekommer varningssymtom (t.ex. betydande oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, sväljningssvårigheter, blodkräkningar, anemi eller blodfärgad avföring) och då magsår misstänks eller föreligger ska maligna tumörsjukdomar uteslutas.

Ytterligare undersökningar ska övervägas om symtomen kvarstår trots lämplig behandling.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska övervakas under behandlingen. Om levervärdena stiger ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering med HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ventrikelpH t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant reducering av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala bakterieorsakade infektioner

Behandling med Pantoprazol 40 mg kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier, t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom pantoprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmia kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi och/eller hypokalemia (se avsnitt 4.8). De flesta patienter med hypomagnesemi, (och hypokalcemi och/eller hypokalemia relaterad till hypomagnesemi) förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diureтика) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år), kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10–40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av pantoprazol med ingen känd frekvens (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symptom, och övervakas noga avseende hudreaktioner.

Om tecken och symptom som tyder på sådana reaktioner uppkommer ska pantoprazol omedelbart sättas ut och alternativ behandling övervägas.

Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med pantoprazol avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Pantoprazol Accord. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Varning om hjälpmätt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik

På grund av omfattande och långvarig hämning av magsyrautsöndringen kan pantoprazol interferera med absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende, t.ex. vissa azolbaserade antimykotiska medel, såsom ketokonazol, itrakonazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ventrikelpH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant reducera av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.4).

Om kombinationen av HIV-proteashämmare och en protonpumpshämmare bedöms vara oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusmängd). Dosen av pantoprazol ska inte överskrida 20 mg per dag. Dosen HIV-proteashämmare kan behöva justeras. .

Antikoagulantia av kumarintyp (fenprocumon eller warfarin)

Samtidig behandling med pantoprazol och warfarin eller fenprocumon påverkade inte farmakokinetiken av warfarin, fenprocumon eller INR (International Normalised Ratio). Men det har rapporterats fall av ökat INR och protrombintid hos patienter som behandlats samtidigt med PPI och warfarin eller fenprocumon. Ökning av INR och protrombintid kan leda till onormal blödning och till och med dödsfall. Patienter som får pantoprazol och warfarin eller fenprocumon kan behöva monitoreras för ökat INR eller protrombintid.

Metotrexat

Samtidig användning av hög dos metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats öka metotrexatnivåerna hos vissa patienter. Därför kan tillfälligt utsättande av pantoprazol behöva övervägas när höga metotrexatdosser används, exempelvis vid behandling av cancer och psoriasis.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras i hög grad i levern via cytokrom P450-enzymsystemet. Metaboliseringen sker huvudsakligen via demetylering via CYP2C19. Andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation via CYP3A4.

Interaktionsstudier med läkemedel som också metaboliseras via dessa reaktionsvägar, såsom karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin och ett p-piller innehållande levonorgestrel och etinylöstradiol, påvisade inte några kliniskt signifikanta interaktioner.

Det kan inte uteslutas att andra interaktioner kan förekomma mellan pantoprazol och andra läkemedel eller substanser som metaboliseras via samma enzymsystem.

Resultat från en lång rad interaktionsstudier visar att pantoprazol inte påverkar metabolismen av aktiva substanser som metaboliseras av CYP1A2 (såsom koffein och teofyllin), CYP2C9 (såsom piroxikam, diklofenak och naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom etanol) och påverkar inte p-glykoproteinrelaterad absorption av digoxin.

Det förekom inte några interaktioner vid samtidig administrering av syrabindande medel.

Det har utförts interaktionsstudier där pantoprazol administreras samtidigt med olika antibiotika (klaritromycin, metronidazol och amoxicillin). Inga kliniskt relevanta interaktioner påvisades i dessa studier.

Läkemedel som inhiberar eller inducerar CYP2C19:

Hämmare av CYP2C19, t.ex. fluvoxamin, skulle kunna öka den systemiska exponeringen av pantoprazol. Dosreducering bör övervägas för patienter som står på långtidsbehandling med höga doser pantoprazol eller patienter med nedsatt leverfunktion.

Enzyminducerare som påverkar CYP2C19 och CYP3A4, t.ex. rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan reducera plasmakoncentrationen av protonpumpshämmare som metaboliseras av dessa enzymssystem.

Interaktioner mellan läkemedel och laboratorietester

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovsresultat avseende tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter som får pantoprazol. En alternativ metod för verifiering av positiva resultat ska övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En mätlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av pantoprazol. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av pantoprazol under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat att pantoprazol utsöndras i bröstmjölk. Det finns inte tillräckligt med information om pantoprazol utsöndras i bröstmjölk, men det har rapporterats att pantoprazol går över i human bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. I varje enskilt fall måste det beslutas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Pantoprazol 40 mg, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga tecken på nedsatt fertilitet sågs efter administrering av pantoprazol i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pantoprazol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som drabbas av detta ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas få biverkningar.

Tabellen nedan anger biverkningarna som rapporterats med pantoprazol ordnade under följande frekvensklassificering:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/1\ 000$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

För de biverkningar som rapporterats från tiden efter marknadsintroduktionen är det inte alltid möjligt att ange en biverkningsfrekvens och de anges därför ha ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar med pantoprazol under kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning

Frekvens System/organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfssystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och förhöjda lipidnivåer (triglycerider, kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), hypokalcemi ⁽¹⁾ , hypokalemi ⁽¹⁾
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (samt alla försämringar av detta tillstånd)	Desorientering (samt alla försämringar av detta tillstånd)	Hallucination, förvirring (i synnerhet hos predisponerade patienter, såväl som förvärrade symptom i de fall tillståndet redan föreligger)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Smakförändringar		Parestesi
Ögon			Synstörningar/dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtel-polyper (godartade)	Diarré, illamående/kräkningar, uppkördhet och gasbildning, förstopning, munorrhett, smärter och obehag i buken			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
System/organklass					
		lever-enzymer (transaminaser, γ -GT)			skada, ikterus, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Utslag/exantem/eruption, klåda	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, (TEN), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme, ljuskänslighet, subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasm ⁽²⁾
Njurar och urinvägar					Tubulointerstitiell nefrit (TIN) (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifert ödem		

1 Hypokalcemi och/eller hypokalemia kan vara relaterade till förekomsten av hypomagnesemi

2 Muskelpasm som en följd av elektrolytrubbningar

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom:

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

Systemisk exponering på upp till 240 mg administrerat intravenöst under 2 minuter tolererades väl.

Eftersom pantoprazol i hög grad är proteinbundet är det svårt att dialysera.

Behandling:

I händelse av en överdos med kliniska tecken på förgiftning kan, förutom symptomatisk och understödjande behandling, inga särskilda behandlingsrekommendationer ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumps hämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

Pantoprazol är en substituerad bensimidazol som hämmar utsöndringen av saltsyra i magen genom en specifik blockad av parietalcellernas protonpumpar.

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H⁺/K⁺-ATPas-enzymet, dvs. det sista steget i saltsyraproduktionen i magsäcken. Hämnningen är dosberoende och påverkar både den basala och den stimulerade syrautsöndringen. De flesta patienter är symptomfria inom två veckor. Liksom andra protonpumpshämmare och H₂-receptorhämmer sänker behandling med pantoprazol surhetsgraden i magsäcken, vilket i sin tur leder till en ökning av gastrin som är proportionell mot minskningen i surhetsgraden. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binds till enzymet distalt om cellreceptorn, kan det hämma saltsyrautsöndringen oberoende av andra substansers stimulering av receptorn (acetylkolin, histamin och gastrin). Effekten är densamma oavsett om produkten ges oralt eller intravenöst.

Farmakodynamisk effekt

Fastevärden för gastrin ökar vid pantoprazolbehandling. Vid korttidsanvändning överskrider de i de flesta fall inte de övre gränsvärdarna för vad som är normalt. Under långtidsbehandling fördubblas gastrininnivåerna i de flesta fall. Endast i mycket sällsynta fall är ökningen mycket stor. Som en följd av detta observeras en lindrig till måttlig ökning i antalet specifika endokrina celler (ECL) i magsäcken hos ett fåtal långtidsbehandlade patienter (liknande adenomatoid hyperplasi). Enligt de studier som hittills utförts har dock inte den bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller gastriska karcinoider som observeras vid djurstudier (se avsnitt 5.3) observerats hos människa.

Det kan inte uteslutas att långtidsbehandling med pantoprazol under mer än ett år kan påverka endokrina sköldkörtelparametrar i enlighet med de djurstudier som utförts.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän farmakokinetik

Farmakokinetiken är densamma efter en engångsdos som vid upprepad administrering. I dosintervallet 10 till 80 mg är pantoprazols plasmakinetik linjär efter både oral och intravenös administrering.

Distribution

Pantoprazols proteinbindning är ungefär 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,5 l/kg.

Metabolism

Substansen metaboliseras nästan uteslutande i levern. Metaboliseringen sker huvudsakligen via demetylering via CYP2C19 med efterföljande sulfatkonjugation. Andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation via CYP3A4.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är cirka 1 timme och clearance är cirka 0,1 l/h/kg. Det har förekommit ett fåtal fall med födröjd elimination. Eftersom pantoprazol binder specifikt till parietalcellernas protonpumpar korrelerar inte halveringstiden i eliminationsfasen med den mycket längre verkningstiden (hämning av syrautsöndring).

Huvuddelen av pantoprazols metaboliter utsöndras via njuren (omkring 80 %) och resten via feces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetyl pantoprazol konjugerat med sulfat. Huvudmetabolitens halveringstid (omkring 1,5 timme) är inte mycket längre än pantoprazols.

Särskilda populationer

Långsamma metaboliserares

Ungefär 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett funktionellt CYP2C19-enzym och kallas därför ”långsamma metaboliserares”. Hos dessa individer katalyseras troligen metabolismen av pantoprazol till största delen av CYP3A4. Efter en engångsdos av 40 mg pantoprazol var plasma-AUC i genomsnitt 6 gånger högre hos långsamma metaboliserares än hos individer som har ett funktionellt CYP2C19-enzym (”extensiva metaboliserares”). De genomsnittliga topplasmakoncentrationerna ökade med omkring 60 %. Dessa fynd har ingen betydelse för doseringen av pantoprazol.

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion rekommenderas inte då pantoprazol ges till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska personer är pantoprazols halveringstid kort. Endast mycket små mängder pantoprazol dialyseras. Även om huvudmetaboliten har en måttligt födröjd halveringstid (2–3 timmar) är utsöndringen ändå snabb och någon ackumulering sker därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros (klass A och B enligt Child) ökar halveringstiden till mellan 7 och 9 timmar och AUC-värdena ökar med en faktor på 5–7. Trots detta ökar den maximala serumkoncentrationen endast med en faktor på 1,5 jämfört med hos friska personer.

Äldre

En lätt ökning av AUC och C_{max} ses hos äldre försökspersoner jämfört med yngre, men även detta saknar klinisk relevans.

Pediatrisk population

Efter administrering av intravenösa engångsdoser på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol till barn i åldern 2–16 år observerades inget signifikant samband mellan pantoprazol-clearance och ålder eller vikt. AUC och distributionsvolym överensstämde med data från vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängsestudier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I den tvååriga karcinogenitetsstudien på råttor observerades neuroendokrina neoplasier. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i förmagen hos råtta. Mekanismen där substituerade bensimidazoler ger upphov till gastriska karcinoider har undersöks noga och man har kommit fram till att det är en sekundär reaktion till de massivt förhöjda gastrinreleasingpeptiderna i serum som uppträder hos råttor under kronisk högdosbehandling. I de tvååriga studierna på gnagare observerades ett ökat antal levermetorer hos råttor och möss (honor). Detta anses bero på pantoprazols höga grad av levermetabolism.

En liten ökning av neoplastiska förändringar i sköldkörteln observerades i den grupp råttor som fick den högsta dosen (200 mg/kg). Förekomsten av dessa neoplasier är associerad med pantoprazol-inducerade förändringar i tyroxinbindningen i levern hos råttor. Eftersom den terapeutiska dosen hos människor är låg förväntas inga skadliga sköldkörteleffekter.

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råtta i syfte att utvärdera benutvecklingen, observerades tecken på toxicitet hos avkomman (mortalitet, lägre genomsnittlig kroppsvekt, lägre genomsnittlig viktökning och reducerad bentillväxt) vid exponering (C_{max}) som uppgick till ungefär det dubbla jämfört med klinisk exponering för mänskliga. I slutet av återhämtningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvekten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämtningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos råttungar före avvänjning (ålder upp till 21 dygn), vilket uppskattas motsvara barn upp till 2 års ålder. Relevansen av detta fynd för den pediatriska populationen är oklar. I en tidigare perinatal/postnatal studie på råtta, där doserna var något lägre, konstaterades inga biverkningar då dosen var 3 mg/kg jämfört med en låg dos på 5 mg/kg i denna studie.

Inga belägg för försämrad fertilitet eller teratogena effekter har påvisats i olika undersökningar.

Placentapassage har undersöks hos råttor och visats öka med dräktighetens framskridande. Koncentrationen av pantoprazol i fostret ökar därför kort före födseln.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälppämnen

Natriumhydroxid för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

Efter beredning, eller beredning och spädning, har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats för 12 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination.

Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskäntligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förfpackningstyp och innehåll

Färglös 10 ml injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en grå bromobutylpropp och aluminiumlock, som innehåller 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

Förfpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor

20 injektionsflaskor

50 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förfpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En lösning färdig för användning bereds genom att injicera 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i injektionsflaskan som innehåller pulvret. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och gulaktig. Denna lösning kan administreras direkt eller efter blandning med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. För spädningen ska glas- eller plastkärl användas.

Efter beredning, eller beredning och spädning, har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats för 12 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart.

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning ska inte beredas eller blandas med andra spädningsvätskor än de som angivits.

Detta läkemedel ska administreras intravenöst under 2–15 minuter.

Injektionsflaskans innehåll är endast avsett för engångsbruk. Alla eventuella produktrester i behållaren samt produkt som uppvisar synbara förändringar (t.ex. om den är grumlig eller innehåller utfällningar) ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederlanderna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 31794

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.12.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.01.2025