

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).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli se on olennaisesti natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu jauhe .

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pantoprazol Accord -valmisteen käyttöaiheita ovat:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoon annettavan Pantoprazol Accord -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 Pantoprazol Accord -valmisteen käyttö lopetetaan ja hoitoa jatketaan suun kautta otettavilla 40 mg:n pantopratsolitableteilla.

Suosittelut annos

Maha- ja pohjukaissuolihaava, refluksiesofagiitti

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

Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretooriset sairaustilat

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretooristen sairaustilojen pitkäaikaishoidossa 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 tätä annosta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen hapon salpaamiseksi riittävästi.

Jos mahahapon erityis 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.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 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).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (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

Tätä lääkevalmistetta saa annostella ainoastaan hoitoalan ammattilainen asianmukaisen lääketieteellisen valvonnan alla.

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

Käyttöönvalmistusohjeet, ks. kohta 6.6. Käyttövalmis 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.

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

Lääkevalmiste annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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 potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten

merkittävää tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksesta, anemiaa tai mustia verilosteita) tai hänellä epäillään tai todetaan olevan mahahaava, on pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus suljettava pois.

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

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, maksaentsyymiarvoja on tarkkailtava hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot suurenevät, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö HIV-proteasain estäjien kanssa

Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteasain estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteasain 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).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli se on olennaisesti natriumiton.

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu, kun potilaita on hoidettu protonipumpun estäjillä kuten Pantoprazol Accord-valmisteella ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmiten vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaanisia lihassupistuksia, deliriumia, kouristelua, huimausta ja kammioarytmioita voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja jäädä huomaamatta. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja protonipumpun estäjälääkityksen lopettamisella.

Magnesiumpitoisuuden mittaamista on harkittava ennen protonipumpun estäjälääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, jos protonipumpun estäjälääkityksen arvellaan olevan pitkäkestoista tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetteja).

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.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

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 HIVproteaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Jos HIV-proteaasin estäjän ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, suositellaan potilaan tilan huolellista kliinistä seurantaan (esim. viruskuorma). Pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa. HIV-proteaasin 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 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 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 samanaikaisen käytön on ilmoitettu johtavan joillakin potilailla metotreksaattipitoisuuksien suurenemiseen. Suuriannoksista metotreksaattia käytettäessä (esim. syövän ja psoriaasin hoidon yhteydessä) on siis ehkä harkittava pantopratsolihoidon 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 karbamatsepiinin, diatsepaamin, glibenklamidin, nifedipiinin ja levonorgestreeliä ja etinyyliestradiolia 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) pantopratsolivalmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Pantoprazol Accord -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 päätöksestä 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 tehdyissä 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. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on tromboflebiitti injektio kohdassa. 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 yleisyytensä luokissa niin, että ensin mainitaan vakavimmat haittavaikutukset.

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

Esiintymistiheys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Elinjärjestelmä					
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemiat ja rasvarvojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		Hyponatremia, hypomagneemia (ks. kohta 4.4), hypokalsemia ⁽¹⁾ , hypokalemia
Psyykkiset 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		

Esiintymistiheys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteeton
Elinjärjestelmä					
Ruuan-sulatus-elimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingotus ja turvotus, ummetus, suun kuivuus, vatsakipu ja vatsavaivat			Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen suureneminen (transaminaasit, gammaglutamyylitransferraasi)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasoluvauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma/ eksanteema/ ihomuutokset, kutina	Nokkosihottuma, angioedeema		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, erythema multiforme, valoyliherkkyys, Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4))
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkka-, ranne- ja nikamamurtumat (ks. kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihasspasm ⁽²⁾
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaalinen nefriitti (ja mahdollinen eteneminen munuaisten vajaatoiminnaksi)

Esiintymistiheys	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteeton
Elinjärjestelmä					
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan tromboflebiitti	Astenia, väsymys ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaminen, ääreisosien turvotus		

1. Hypokalsemia liittyen hypomagnesemiaan
2. Lihasspasmi elektrolyytihäiriön seurauksena

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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.

Pantopratsoli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei voida juurikaan poistaa dialyysillä.

Hoito:

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, 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^+ -ATP:asin 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 H_2 -reseptorin salpaajat, pantopratsolihoito vähentää mahan happamuutta ja suurentaa siten gastriinipitoisuuksia suhteessa happamuuden vähenemiseen. Gastriinipitoisuuksien 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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmiten ylitä viitealueen ylärajaa. Pitkäaikaishoidossa gastriinipitoisuudet useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurenevät liikaa kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena mahalaukun spesifisten endokriinisten solujen (ECL-solujen) määrä suurenee lievästi tai kohtalaisesti pienellä osalla potilaista pitkäaikaishoidon aikana (yksinkertaisesta adenomatoottiseen hyperplasiaan). Toistaiseksi tehtyjen tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittua 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 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 on samanlainen sekä kerta-annoksen että toistuvan annostelun jälkeen. 10–80 mg annoksilla pantopratsolin kinetiikka 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-välitteinen demetylaatio, jota seuraa sulfaattikonjugaatio; muihin metaboliareitteihin kuuluu mm. CYP3A4-välitteinen 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 korreloi huomattavasti pidemmän vaikutuksen keston (haponerityksen eston) kanssa.

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse (noin 80 %), ja loput erittyvät ulosteeseen. Pääasiallinen metaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on sulfaatin kanssa konjugoitunut

desmetyylipantopratsoli. Pääasiallisen metaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole paljoakaan pantopratsolin puoliintumisaikaa pidempi.

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:lla Euroopan väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (hitaat metaboloijat). Heillä pantopratsolin metabolia 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 metaboloijat). Lääkkeen keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa suurensivat noin 60 %. Löydöksillä ei ole merkitystä pantopratsolin annostelun kannalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää, jos pantopratsolia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyttä (ml. dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveilläkin henkilöillä. Vain hyvin pieniä määriä pantopratsolia poistuu dialyysillä. Pääasiallisen metaboliitin puoliintumisaika on jossain määrin pidentynyt (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 suurensivat 5–7-kertaisiksi, mutta lääkkeen huippupitoisuus seerumissa suureni vain hieman eli 1,5-kertaiseksi verrattuna terveisiin henkilöihin.

Iäkkäät henkilöt

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 merkitsevää 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 ihmisille.

Rotilla tehdyissä kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin neuroendokriinisiä kasvaimia. Rottien mahan etuosassa todettiin myös levyepiteelipapilloomia. Mekanismissa, jolla substituoidut bentsimidatsolit johtavat mahan karsinoidimuodostukseen, on tutkittu tarkoin. Ilmiön voidaan päätellä olevan sekundaarinen reaktio seerumin huomattavasti kohonneisiin gastriinipitoisuuksiin, joita rotille kehittyi suuriannoksen pitkäaikaishoidon aikana. Kaksivuotisissa jyrsijätutkimuksissa havaittiin maksakasvainten määrän suurenemista rotilla ja naarashiirillä. Tämän tulkittiin johtuvan pantopratsolin nopeasta maksametaboliasta.

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 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 pediatrien 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.

Lääkeaineen kykyä läpäistä istukka arvioitiin rotalla, ja sen havaittiin suurentuvan tiineyden edetessä. Tästä syystä sikiön pantopratsolipitoisuudet suurenevät 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 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo: 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 käyttövalmiiksi saatetun ja liuotetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

1 injektiopullo
10 injektiopulloa
20 injektiopulloa
50 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä 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 muoviväastia.

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.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Jäljelle jäänyt 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(T)

MTnr: 31794

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.09.2020