

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazol Mylan 40 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 45,10 mg pantopratsolinatriumseskvihydraattia vastaten 40 mg pantopratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Tabletti on banaaninkeltainen, päällystetty, soikea (noin 5,7 mm x 11,6 mm) ja kaksoiskupera eikä sen kummallakaan puolella ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret

- Refluksiesofagiitti

Aikuiset

- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätöhoito, yhdistettynä sopivaan antibioottilääkitykseen potilaille, joiden peptiseen haavatautiin liittyy *H. pylori* -bakteeri
- Maha- ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger-Ellison oireyhtymä ja muut hypersekretoiset sairaustilat

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille

Refluksiesofagiitti

Yksi Pantoprazol Mylan 40 mg -tabletti kerran vuorokaudessa. Yksittäisissä tapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (kaksi Pantoprazol Mylan 40 mg enterotablettia vuorokaudessa) erityisesti silloin, jos hoitovastetta ei ole saavutettu. Oireet lievittyvät yleensä 4 viikossa. Jos tämä ei riitä, oireet lievittyvät tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa.

Aikuiset

H. pylori häätöhoito yhdessä kahden sopivan antibiootin kanssa

Jos potilaalla on *H. pylori* -infektio ja maha- tai pohjukaissuolihaava, taudinaiheuttaja häädetään yhdistelmähoidolla. Viralliset bakteeriresistenssiä ja antibakteeristen aineiden oikeaa käyttöä ja määräämistä koskevat paikalliset ohjeet (esim. kansalliset suositukset) pitää ottaa huomioon. Resistenssistä riippuen *H. Pylori* -häätöön voidaan suositella seuraavia yhdistelmiä:

- a) yksi pantopratsolitabletti 2 kertaa vuorokaudessa
+ 1000 mg amoksisilliiniä 2 kertaa vuorokaudessa
+ 500 mg klaritromysiiniä 2 kertaa vuorokaudessa
- b) yksi pantopratsolitabletti 2 kertaa vuorokaudessa
+ 400 – 500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) 2 kertaa vuorokaudessa
+ 250 – 500 mg klaritromysiiniä 2 kertaa vuorokaudessa
- c) yksi pantopratsolitabletti 2 kertaa vuorokaudessa
+ 1000 mg amoksisilliiniä 2 kertaa vuorokaudessa
+ 400 – 500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) 2 kertaa vuorokaudessa

H. Pylori -infektion häätöhoitossa toinen pantopratsolitabletti otetaan tunti ennen ilta-ateriaa. Yhdistelmähoito kestää tavallisesti 7 vuorokautta ja hoitoa voidaan pidentää 7 vuorokaudella, jolloin hoidon kokonaiskesto on 2 viikkoa. Jos pantopratsolihoitoon jatkaminen on tarpeen haavaumien paranemisen varmistamiseksi, noudatetaan maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoidon annossuosituksia.

Jos yhdistelmähoito ei sovi, esim. jos potilaan *H. Pylori* -testin tulos on negatiivinen, noudatetaan seuraavia annostusohjeita pantopratsolin monoterapiassa:

Mahahaavan hoito

Yksi Pantoprazol Mylan -tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 pantopratsolitablettiä vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Mahahaavan hoitoon tarvitaan tavallisesti 4 viikon hoitajakso. Jos tämä ei riitä, sairaus paranee tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa.

Pohjukaissuolihaavan hoito

Yksi Pantoprazol Mylan -tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 pantopratsolitablettiä vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Pohjukaissuolihaava paranee yleensä 2 viikon hoidolla. Jos 2 viikon hoitajakso ei riitä, sairaus paranee lähes kaikissa tapauksissa seuraavien 2 viikon kuluessa.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretooriset sairaustilat

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretooristen sairaustilojen pitkäaikaishoito aloitetaan 80 mg:n vuorokausiannoksella (2 Pantoprazol Mylan 40 mg -tablettiä). 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.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretooristen sairaustilojen hoidon kestoa ei ole rajoitettu vaan se päätetään kliinisen tarpeen perusteella.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 12-vuotiaat lapset)

Pantopratsolin käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, sillä turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa (yksi 20 mg:n pantopratsolitabletti). Pantoprazol Mylan -valmistetta ei saa käyttää yhdistelmähoitoon osana *H. pylori* -häätöhoitossa, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan toimintahäiriö, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa pantopratsolin tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoitossa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Pantoprazol Mylan -valmistetta ei saa käyttää yhdistelmähoidon osana *H. pylori* -hätöhoidossa, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa pantopratsolin tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoidossa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

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

Antotapa

Suun kautta.

Tabletteja ei saa pureskella tai murskata. Tabletit niellään kokonaisina tuntia ennen ateriaa veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa, maksaentsyymiarvoja on tarkkailtava säännöllisesti pantopratsolihoitoa aikana, varsinkin pitkään jatkuvan hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot suurenevät, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmähoito

Yhdistelmähoidon muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot pitää ottaa huomioon.

Mahalaukun pahanlaatuiset sairaudet

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

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

Yhteiskäyttö HIV-proteaasin estäjien kanssa

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 4.5).

Vaikutus B₁₂-vitamiinin imeytymiseen

Jos potilaalla on Zollinger-Ellisonin oireyhtymä tai muu hypersekretoorinen sairaus, joka vaatii pitkäaikaista hoitoa, pantopratsoli, kuten kaikki mahahapon muodostusta estävät lääkkeet, saattaa vähentää B₁₂-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon, kun potilaan elimistön B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai kun potilaalla on riskitekijöitä, jotka voivat vähentää B₁₂-vitamiinin imeytymistä pitkäaikaishoidossa tai jos tähän viittaavia kliinisiä oireita on havaittu.

Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoidossa, erityisesti jos hoito kestää yli vuoden, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti.

Bakteerien aiheuttamat maha-suolikanavan tulehdukset

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

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten pantopratsoli ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä 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 lääkkeitä (esim. diureetit).

Luumurtumat

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 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 pantopratsolin käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi pantopratsolihoito 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos 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 oraalinen biologinen hyötyosuus on oleellisesti mahan pH:sta riippuvainen. Näitä ovat esim. jotkut atsolisieniläkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

HIV-proteasiin estäjät

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

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

Kumariinantikoagulantit (fenprokumoni tai varfariini)

Pantopratsolin ja varfariinin tai fenprokumonin samanaikainen anto ei ole muuttanut varfariinin tai fenprokumonin farmakokinetiikkaa tai potilaan INR-arvoa (International Normalised Ratio). 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 pantopratsolihoitoon 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, fenytoiinin ja levonorgestreeliä ja etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien, kanssa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

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

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 yhdistelmähoitossa 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

Kohtalaiset laajat tiedot (300–1000 raskaudesta) pantopratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi pantopratsolin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on havaittu pantopratsolin erittymistä rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoa pantopratsolin erittymistä ihmisen rintamaitoon, mutta erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi päätöksessä imetyksen lopettamisesta tai pantopratsolihoitoon lopettamisesta / pantopratsolihoitoa pidättäytymisestä pitäisi ottaa huomioon imetyksen hyöty lapselle ja pantopratsolihoitoon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

Pantopratsolin antamisen ei todettu heikentävän hedelmällisyyttä eläimillä tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pantopratsolilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli ja päänsärky, joita molempia esiintyy noin 1 %:lla potilaista.

Alla olevassa taulukossa luetellaan pantopratsolin käytön aikana raportoidut haittavaikutukset seuraavan yleisyydsluokituksen 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

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

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

Esiintymistiheys / Elinluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemia ja rasva-arvojen (triglyseridit, kolesteroli)		Hyponatremia Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4) Hypomagnesemiaan

			suureneminen, painon muutokset		liittyvä hypokalsemia, 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		Parestesia
Silmät			Näköhäiriöt / näön hämärtyminen		
Ruoansulatus- elimistö	Mahanpohjan rauhasten polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli Pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja - vaivat			Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymi- arvojen suureneminen (transaminaasit, γ-GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasoluvauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma / eksanteema / iho-oireiden puhkeaminen, kutina	Urtikaria; angioedeema		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä erythema multiforme, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4), valoyliherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihasspasmii elektrolyytti- tasapainon häiriön seurauksena
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaalinen munuaistulehdus (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoimintaan)
Sukupuolieli- met ja rinnat			Gynekomastia		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkous, voimattomuus ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaminen, ääreisturvotus		
---	--	---	--	--	--

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle. Systematisessa 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: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, 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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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 distaalaisesti 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmissa tapauksissa ylitä normaalia ylärajaa. Pitkäaikaisen hoidon aikana gastriinitasot useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurenevät 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.

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.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pantopratsoli imeytyy nopeasti ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan jo yhden suun kautta otettavan 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Enimmäispitoisuus seerumissa, noin 2–3 µg/ml, saavutetaan keskimäärin noin 2,5 tunnin kuluttua. Nämä arvot pysyvät muuttumattomina myös toistuvassa annostelussa.

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.

Tabletin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden havaittiin olevan noin 77 %.

Samanaikainen ruokailu ei vaikuttanut AUC-arvoon, enimmäispitoisuuteen seerumissa eikä siten myöskään biologiseen hyötyosuuteen. Samanaikainen ruokailu lisää vain viiveajan vaihtelevuutta

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; muihin metaboliareitteihin sisältyy 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 protonipumppeihin, 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 desmetyylijantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole juurikaan pidempi kuin pantopratsolilla.

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:lta 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 suurentivat 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) puoliintumisajat pitenevät 7–9 tuntiin ja AUC-arvot suurentavat 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 5–16-vuotiaille lapsille annettiin suun kautta 20 tai 40 mg:n kerta-annos pantopratsolia, heidän AUC- ja C_{max} -arvonsa vastasivat aikuisten arvoja.

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

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 substituoidut bensimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneille seerumin gastriinipitoisuuksille, joita rotilla kehittyy 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. Neoplasmojen esiintyminen liittyy pantopratsolin aiheuttamiin muutoksiin tyroksiinin hajoamisessa rotan maksassa. Koska ihmisen hoitoannos on pieni, ei kilpirauhasen kohdistuvia haittavaikutuksia ole odotettavissa.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin merkkejä vähäisestä fetotoksisuudesta käytettäessä suurempia annoksia kuin 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

Tabletti ydin

Natriumkarbonaatti (E500)
Mannitoli (E421)
Krospovidoni
Povidoni (K-90)
Kalsiumstearaatti

Enteropäällyste

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Trietyylisitraatti (E1505)

Tabletti päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Tablettipurkki: Käytä avatun pakkauksen sisältö 100 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkki: Pidä pakkaus tiivisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tablettipurkki on valkoinen HDPE-purkki, jossa on pyöreä suu ja läpinäkymätön polypropyleeni (PP) -kierrekorkki, foliosinetti ja kuivatusainekapseli (silikageeli) tai kuivatusainepussi (silikageeli ja aktiivihiili samassa pussissa).

Pahvikotelo sisältää alumiiniset läpipainoliuskat, joissa voi olla kuivatusainekerros.

Pakkauskoot:

Tablettipurkki: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ja 250 enterotablettia.

Läpipainopakkaus: 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96 ja 98 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28221

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.7.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.8.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Mylan 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 45,10 mg pantoprazolnatriumseskvihydrat, motsvarande 40 mg pantoprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Banangul filmdragerad, oval, cirka 5,7 mm x 11,6 mm, bikonvex tablett som är omärkt på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna och ungdomar 12 år och äldre

- Refluxesofagit.

Vuxna

- I kombination med lämpliga antibiotika för eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med sår orsakade av *Helicobacter pylori*.
- Ventrikel- och duodenalsår.
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologiskt hög sekretion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Behandling av refluxesofagit

En tablett Pantoprazol Mylan 40 mg dagligen. I enstaka fall kan dosen behöva dubblas (två tabletter Pantoprazol Mylan 40 mg dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. 4 veckors behandling krävs vanligtvis vid refluxesofagit. Om detta inte är tillräckligt uppnås vanligen utläkning efter ytterligare 4 veckor.

Vuxna

Eradikering av *H. pylori* i kombination med två lämpliga antibiotika

Hos patienter som är *H. pylori*-positiva med ventrikelsår eller duodenalsår ska eradikering av bakterien ske genom kombinationsterapi. Officiella lokala riktlinjer (t ex nationella rekommendationer) avseende bakterieresistens och korrekt användning och förskrivning av antibakteriella läkemedel ska beaktas. Beroende på resistensmönster kan någon av följande kombinationer användas för eradikering av *H. pylori*:

- a) En tablett pantoprazol två gånger dagligen
+ 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen
+ 500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- b) En tablett pantoprazol två gånger dagligen
+ 400-500 mg metronidazol (eller 500 mg tinidazol) två gånger dagligen
+ 250-500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- c) En tablett pantoprazol två gånger dagligen
+ 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen
+ 400-500 mg metronidazol (eller 500 mg tinidazol) två gånger dagligen

Vid kombinationsterapi för eradikering av *H. pylori* infektion ska den andra pantoprazol enterotabletten tas en timme före kvällsmåltiden. Kombinationsterapi är vanligtvis avsedd för 7 dagar men kan förlängas ytterligare 7 dagar till totalt 2 veckor. Om ytterligare behandling med pantoprazol är indicerad för att säkerställa sårhäkning är det viktigt att dosrekommendationerna för duodenalsår och ventrikelsår följs.

Om kombinationsterapi inte är ett alternativ, t.ex. om patienten har testat negativt för *H. pylori*, gäller följande riktlinje för dosering av pantoprazol i monoterapi:

Behandling av ventrikelsår

En tablett Pantoprazol Mylan 40 mg dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (två tabletter pantoprazol dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. 4 veckors behandling krävs vanligtvis vid ventrikelsår. Om detta inte är tillräckligt uppnås vanligen utläkning efter ytterligare 4 veckor.

Behandling av duodenalsår

En tablett Pantoprazol Mylan dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (en ökning till två tabletter pantoprazol dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. Duodenalsår läker vanligtvis inom 2 veckor. Om 2 veckors behandling inte är tillräckligt, uppnås utläkning i nästan samtliga fall inom ytterligare 2 veckor.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologiskt hög syrasekretion

Vid långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion ska patienterna börja sin behandling med 80 mg (två tabletter Pantoprazol Mylan 40 mg) dagligen. Dosen kan därefter titreras upp eller ner genom att använda syrasekretionstester som riktlinje. Vid doser över 80 mg dagligen skall dosen delas och ges två gånger dagligen. En tillfällig ökning av dosen till över 160 mg pantoprazol är möjlig men ska inte användas längre tid än nödvändigt för en adekvat syrahämning.

Behandlingens längd är inte begränsad vid Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologiskt hög syrasekretion utan skall anpassas efter kliniskt behov.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population under 12 år

Pantoprazol Mylan rekommenderas inte till barn under 12 år p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna åldersgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska 20 mg Pantoprazol Mylan dagligen (en tablett med pantoprazol 20 mg) inte överskridas. Pantoprazol Mylan ska inte ges som kombinationsbehandling för eradikering av *H. pylori* till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av kombinationsbehandling för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Pantoprazol ska inte ges som kombinationsbehandling för eradikering av *H. pylori* till patienter med nedsatt njurfunktion beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av kombinationsbehandling för denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

För oralt bruk.

Tabletterna ska inte tuggas eller krossas, de skall sväljas hela med vatten 1 timme före måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion bör leverenzymerna regelbundet följas under behandlingen med pantoprazol särskilt vid långtidsbehandling. Vid stegring av leverenzymvärdena bör behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2).

Kombinationsbehandling

Vid kombinationsbehandling ska produktresuméerna för respektive kombinationspreparat beaktas.

Gastrisk malignitet

Symtomatiskt svar på behandling med pantoprazol kan dölja symtom på gastrisk malignitet och fördröja diagnos. Vid alarmerande symtom (t.ex. påtaglig oavsiktlig viktminskning, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes, anemi eller melena) samt vid misstänkt eller påvisat magsår ska malignitet uteslutas.

Om symtomen trots adekvat behandling kvarstår ska ytterligare undersökningar övervägas.

Vid samtidig behandling med HIV-proteashämmare

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

Påverkan på vitamin B12-absorption

Hos patienter med Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologiskt hög syrasekretion som kräver långtidsbehandling, kan pantoprazol liksom övriga syrahämmande läkemedel minska absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) p.g.a. hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med reducerade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B12-absorption eller om motsvarande kliniska symtom observeras.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling, särskilt när behandlingstiden överstiger ett år, ska patienten följas upp regelbundet.

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Behandling med pantoprazol kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har 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 arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med 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. diuretika) 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.

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. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

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.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik

På grund av pantoprazols omfattande och långvariga hämning av magsyrasekretionen kan pantoprazol interferera med absorptionen av andra läkemedel vars orala biotillgänglighet är pH-beroende, t.ex. vissa antifungorala medel (azoler) såsom ketokonazol, itrakonazol, posakonazol och andra läkemedel som erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ventrikel-pH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant reduktion 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.

Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

Samtidig behandling med pantoprazol och warfarin eller fenprokumon påverkade inte farmakokinetiken av warfarin, fenprokumon eller INR (International Normalised Ratio). Det har dock rapporterats fall av ökat INR och protrombintid hos patienter som samtidigt behandlats med PPI och

warfarin eller fenprokumon. Ökning av INR och protrombintid kan leda till onormal blödning och till och med dödsfall. Patienter som får pantoprazol och warfarin eller fenprokumon kan behöva monitoreras för ökat INR eller protrombintid.

Metotrexat

Samtidig användning av höga doser metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats ge förhöjda metotrexatnivåer hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat, till exempel vid behandling av cancer och psoriasis, bör tillfälligt avbrott av pantoprazol övervägas.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras till största delen i levern via cytokrom P450 enzymssystemet. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är demetylering av CYP2C19 och andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation av CYP3A4.

Interaktionsstudier med läkemedel som också metaboliseras via dessa system, såsom karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, fenytoin och ett oralt antikonceptionsmedel innehållande levonorgestrel och etinylestradiol påvisade inga kliniskt signifikanta interaktioner.

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

Resultat från ett antal interaktionsstudier visar att pantoprazol inte påverkar metabolismen av aktiva substanser som metaboliseras via CYP1A2 (t.ex. koffein, teofyllin), CYP2C9 (t.ex. piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (t.ex. metoprolol), CYP2E1 (t.ex. etanol) eller interagerar med p-glykoproteinrelaterad absorption av digoxin.

Det har ej framkommit några interaktioner vid samtidig behandling med antacida.

Interaktionsstudier med samtidig administrering av pantoprazol och respektive antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoxicillin) har utförts. Inga kliniskt signifikanta interaktioner observerades.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om utsöndringen av pantoprazol i bröstmjolk, men det har rapporterats att pantoprazol går över i human bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pantoprazol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat försämrad fertilitet efter administrering av pantoprazol (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pantoprazol kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel och synrubbingar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som drabbas av dessa ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De vanligaste biverkningarna är diarré och huvudvärk, som båda förekommer hos cirka 1 % av patienterna.

I tabellen nedan listas biverkningar som har rapporterats för pantoprazol, enligt följande frekvensindelning:

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

För biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion är det inte möjligt att beräkna biverkningsfrekvensen och de är därför klassificerade som "Ingen känd frekvens".

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar av pantoprazol i kliniska studier och erfarenheter efter marknadsintroduktion

Frekvens Organ- system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Tromocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		

Frekvens Organ- system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och lipidökning (triglycerider, kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), hypokalcemi i samband med hypomagnesemi, hypokalemi
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (och alla försämringar)	Desorientering (och alla försämringar)	Hallucinationer, förvirring (särskilt hos predisponerade patienter, och som försämring hos patienter med befintliga symtom av denna typ)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Förändrad smakupplevelse		Parestesier
Ögon			Synrubbing/ dimsyn		
Magtarm- kanalen	Funduskörtel- polyper (godartade)	Diarré, illamående / kräkningar, upplåsthet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/ exantem/ eruption, pruritus	Urticaria, angioödem		Stevens- Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erytema multiforme, subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4), ljuskänslighet
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds-, eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasm som en följd av elektrolyt- störningar
Njurar och urinvägar					Interstitiell nefrit (med eventuell utveckling till

Frekvens Organ- system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					njursvikt)
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrations- stället		Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kropps- temperatur, perifera ödem		

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa. Systemisk exponering med upp till 240 mg som har administrerats intravenöst under 2 minuter tolererades väl. Pantoprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys.

Vid fall av överdosering med kliniska tecken på förgiftning kan inga rekommendationer ges utöver symtomlindring och stödbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrelaterade symtom, Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

Pantoprazol är en substituerad benzimidazol, som hämmar sekretionen av saltsyra i magsäcken genom specifik verkan på protonpumparna i parietalcellerna.

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H⁺, K⁺-ATPas- enzymet, dvs i det sista ledet i produktionen av saltsyran i magsäcken.

Farmakodynamisk effekt

Hämningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrasekretion. Hos de flesta patienter uppnås symtomfrihet inom 2 veckor. I likhet med andra protonpumpshämmare och H₂-receptorblockerare ger behandling med pantoprazol en minskad surhetsgrad i magsäcken vilket leder till en ökning av gastrinvärderna i proportion till aciditetsminskningen. Gastrinökningen är reversibel.

Eftersom pantoprazol binds till enzymet distalt om cellreceptorn, kan substansen hämma saltsyrasekretionen oberoende av stimulans från andra substanser (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Klinisk effekt och säkerhet

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan extrema ökningarna i gastrinvärden endast förekommer i enstaka fall. En lätt till måttlig ökning av antalet specifika endokrina (ECL) celler i magsäcken har observerats i sällsynta fall under långtidsbehandling (okomplicerad till adenomatoid hyperplasi). Inga fall med bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller gastriska karcinoider har rapporterats i humana studier hittills, till skillnad från erfarenheten från djurstudier (se avsnitt 5.3).

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.

Vid behandling under längre tid än ett år kan påverkan på tyreoidfunktionen ej helt uteslutas, baserat på erfarenheten från djurstudier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos på 40 mg. I genomsnitt uppnås en maximal serumkoncentration på 2–3 mikrogram/ml cirka 2,5 timmar efter administrering och dessa värden är oförändrade vid upprepad dosering. Farmakokinetiken skiljer sig inte efter en engångsdos jämfört med upprepad administrering. I dosområdet 10 till 80 mg är kinetiken linjär efter både peroral och intravenös administrering. Den absoluta biotillgängligheten hos enterotabletten har funnits vara ca 77 %. Samtidigt intag av föda påverkade inte ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) eller den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och således inte heller biotillgängligheten. Endast variabiliteten av lag-time (fördröjning av absorption) ökas av samtidigt födointag.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är ca 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg.

Metabolism

Substansen metaboliseras nästan uteslutande i levern. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är demetylering av CYP2C19 med påföljande sulfatkonjugering och andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation av CYP3A4.

Eliminering

Terminal halveringstid är cirka 1 timme och clearance är ca 0,1 l/tim/kg. Ett fåtal fall har påvisat en fördröjd eliminering. På grund av den specifika bindningen av pantoprazol till protonpumparna i parietalcellerna korrelerar inte halveringstiden i eliminationsfasen med den mycket längre verkningstiden (hämmning av syrasekretionen).

Pantoprazols metaboliter elimineras huvudsakligen (ca 80 %) via urinen och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetyl-pantoprazol konjugerad med sulfat. Dess halveringstid är ca 1,5 timme, dvs är inte mycket längre än för pantoprazol.

Särskilda patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Cirka 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa individer metaboliseras pantoprazol troligen främst via katalysering av CYP3A4. Efter en engångsdos på 40 mg pantoprazol var medelytan under plasmakoncentrationskurvan ca 6 gånger större hos långsamma metaboliserare än hos individer med fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Medelvärden av de maximala plasmakoncentrationerna ökade med ca 60 %. Dessa observationer påverkar inte doseringen av pantoprazol.

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion rekommenderas inte då pantoprazol ges till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska personer är halveringstiden kort. Endast en liten mängd pantoprazol dialyseras. Även om huvudmetaboliten har en måttligt fördröjd halveringstid (2-3 timmar), är utsöndringen trots allt snabb och någon ackumulering sker inte.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirrhos (klass A och B enligt Child) ökar halveringstiden till 7–9 timmar och AUC-värdena ökar 5–7 gånger. Trots detta ökar maximal serumkoncentration endast med faktor 1,5 jämfört med friska personer.

Äldre

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

Pediatrisk population

Efter perorala engångsdoser på 20 eller 40 mg pantoprazol till barn i åldern 5–16 år överensstämde AUC och C_{max} med motsvarande data för vuxna.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råttor rapporterades neuroendokrina tumörer. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i övre magsäcken hos råttor. Mekanismen bakom bildandet av gastriska karcinoider på grund av substituerade benzimidazolerna har noga undersökts och slutsatsen är att det är en sekundär reaktion på de massivt förhöjda gastrinnivåerna i serum som uppträder hos råttor vid långtidsbehandling med hög dos.

I tvååriga studier på gnagare har ett ökat antal levertumörer observerats hos råttor och mus (hondjur), vilket tolkats som resultat av pantoprazols höga metaboliska nivå i levern.

En liten ökning av neoplastiska förändringar i thyreoidea observerades i den grupp råttor som erhöll den högsta dosen (200 mg/kg). Dessa neoplasmer associeras med pantoprazolinducerade förändringar av nedbrytningen av tyroxin i lever hos råttor. Då den terapeutiska dosen till människa är låg, förväntas inga förändringar i thyreoidea uppkomma.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur visade tecken på viss fetotoxicitet vid doser över 5 mg/kg.

Undersökningar har inte givit några belägg för nedsatt fertilitet eller teratogena effekter.

Hos råtta sker en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet, vilket leder till ökade pantoprazolkoncentrationer i fostret kort tid före partus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Natriumkarbonat (E500)

Mannitol (E421)

Krospovidon

Povidon (K-90)

Kalciumstearat

Enterodragering

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

Natriumlaurilsulfat

Polysorbat 80 (E433)

Trietylcitrat (E1505)

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

HDPE burkar: Hållbarhet i bruten förpackning är 100 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE-burkar: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En vit HDPE burk med rundformad öppning och ett vitt ogenomskinligt skruvlock av polypropen (PP) med en säkerhetsförsegling. Burken innehåller också torkmedelsbehållare (silikagel) eller en '2-i-1' påse med två torkmedel (silikagel och aktivt kol).

Aluminiumblister med eller utan inbäddat torkmedel förpackade i pappkartonger.

Burkar: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 tabletter

Blister: 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 98 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28221

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.7.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 30.8.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.10.2020