

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazol SUN 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg pantopratsolia (natriumseskvihydraattina).

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- refluksiesofagiitti
- mahahaava ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut patologiset hypersekretoiset sairaustilat.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoon annettavan Pantoprazol SUN -valmisteen käyttöä suositellaan vain, jos anto suun kautta ei ole tarkoituksenmukaista. Valmisteen annosta laskimoon on tietoa enintään 7 päivän ajalta. Niinpä Pantoprazol SUN -valmisteen käyttö lopetetaan heti kun peroraalinen hoito on mahdollista, ja hoitoa jatketaan suun kautta otettavilla 40 mg:n pantopratsoliannoksilla.

Suosittelun annos

Mahahaava ja pohjukaissuolihaava, refluksiesofagiitti

Suosittelu laskimonsisäinen annos on yksi injektiopullo Pantoprazol SUN -valmistetta (40 mg pantopratsolia) vuorokaudessa.

Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut patologiset hypersekretoiset sairaustilat

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden patologisten hypersekretoisten sairaustilojen pitkäaikaisessa hoidossa potilaiden pitää aloittaa hoito 80 mg:n päivittäisellä annoksella Pantoprazol SUN -valmistetta. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi tai pienemmäksi tarpeen mukaan käyttämällä mahahapon eritysmittauksia apuna. Jos vuorokausiannos on yli 80 mg, annos on jaettava ja annettava kaksi kertaa vuorokaudessa. Pantopratsoliannoksen väliaikainen nostaminen yli 160 mg:aan on mahdollista, mutta sitä ei pidä jatkaa pidempään kuin on tarpeen haponerityksen riittävän eston kannalta. Jos haponeritystä on rajoitettava nopeasti, 2 x 80 mg:n aloitusannos Pantoprazol SUN -valmistetta riittää laskemaan haponerityksen tavoitealueelle (<10 mEq/h) tunnin sisällä suurimmalla osalla potilaista.

Erityispotilasryhmät

Pediatriiset potilaat

Pantoprazol SUN -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen vuoksi Pantoprazol SUN -valmistetta ei suositella käyttöön alle 18 vuoden ikäisille potilaille.

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

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, 20 mg:n vuorokausiannosta pantopratsolia (puolet 40 mg:n pantopratsoli-injektioipullosta) ei pidä ylittää (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ei ole tarpeen.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen.

Antotapa

Tämän lääkkeen antaa terveydenhuollon ammattilainen ja se annetaan asianmukaisessa lääkärin valvonnassa.

Käyttövalmis liuos valmistetaan 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa. Käyttövalmis liuos voidaan antaa suoraan tai se voidaan sekoittaa 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) injektioestettä tai glukoosi 55 mg/ml (5 %) injektioestettä.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa.

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 (vaikuttaville aineille), korvatuille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hälyttävät oireet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten merkittävää tahatonta painon laskua, jatkuvaa oksentelua, nielemisvaikeuksia, verioksennusta, anemiamia tai meleena) ja jos hänellä epäillään tai todetaan olevan mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, sillä pantopratsolihoito voi lieventää oireita ja viivyttää diagnoosia.

Lisätutkimuksia on harkittava, jos oireet jatkuvat riittävästä hoidosta huolimatta.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden maksaentsyymejä on tarkkailtava hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot nousevat, hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Yhteiskäyttö atatsanaviirin kanssa

Atatsanaviirin ja protonipumpun estäjien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjien yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, suositellaan kliinisen tilan (esim. virustaakka) tarkkaa seurantaa ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviriin 100 mg:n kanssa. Pantopratsolin vuorokausiannos ei saa olla yli 20 mg.

Ruoansulatuskanavan bakteeri-infektiot

Pantopratsoli saattaa muiden protonipumpun estäjien tavoin suurentaa ruoansulatuskanavan yläosan normaalien bakteerien määriä. Hoito Pantoprazol SUN -valmisteella voi lisätä bakteerien, kuten *Salmonella* ja *Campylobacter* tai *C. difficile*, aiheuttamien ruoansulatuskanavan infektioiden riskiä.

Hypomagnesemia

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

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

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 laboratoriotuloksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häirion välttämiseksi pantopratsoli -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriniipitoisuudet 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 suurin päivittäinen annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden imeytymisen farmakokinetiikka on pH-arvosta riippuvainen

Koska pantopratsoli estää mahahapon eritystä tehokkaasti ja pitkään, se voi vähentää sellaisten lääkkeiden imeytymistä, joiden biologinen hyötyosuus on riippuvainen mahalaukun pH:sta, esimerkiksi atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, ja muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

HIV-proteaasin estäjät

Atatsanaviirin ja muiden imeytymiseltään pH-riippuvaisten HIV-lääkkeiden samanaikainen anto protonipumpun estäjien kanssa voi johtaa näiden HIV-lääkkeiden biologisen hyötyosuuden merkittävään pienemiseen ja vaikuttaa näiden lääkkeiden tehoon. Sen vuoksi protonipumpun estäjien samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

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

Kumariiniantikoagulantit (fenprokumoni tai varfariini)

Vaikka kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutusta fenprokumonin tai varfariinin samanaikaisen annon yhteydessä, muutamia yksittäisiä tapauksia, joissa kansainvälinen suhdeluku (International Normalised Ratio, INR) on muuttunut, on raportoitu samanaikaisen hoidon

yhteydessä markkinoille tulon jälkeen. INR-arvon nousu ja protrombiiniajan piteneminen voivat johtaa normaalista poikkeaviin verenvuotoihin ja jopa potilaan kuolemaan. Sen vuoksi kumariinantikoagulanteilla (esim. fenprokumoni tai varfariini) hoidettujen potilaiden protrombiiniajan/INR:n seuranta suositellaan pantopratsolihoitoon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen sekä pantopratsolin epäsäännöllisen käytön aikana.

Muut yhteisvaikutustutkimukset

Pantopratsoli metaboloituu kattavasti maksassa sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta. Metabolinen pääreitti on demetylaatio CYP2C19:n kautta ja muita metabolisia reittejä on oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Yhteisvaikutustutkimukset lääkkeillä, jotka metaboloituivat myös näissä reiteissä, kuten karbamatsepiinilla, diatseпамilla, glibenklamidilla, nifedipiinillä ja suun kautta otettavalla, levonorgestreelillä ja etinyyliestradiolia sisältävällä ehkäisyvalmisteella, eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

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

Useiden yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että pantopratsoli ei vaikuta CYP1A2-välitteisesti (esim. kofeiini, teofylliini), CYP2C9-välitteisesti (esim. kuten piroksikaami, diklofenaakki, naprokseeni), CYP2D6-välitteisesti (esim. metoprololi) tai CYP2E1-välitteisesti (esim. etanoli) metaboloituvien vaikuttavien aineiden metaboliaan eikä häiritse digoksiinin P-glykoproteiiniin liittyvää imeytymistä.

Samanaikaisesti annettujen antasidien kanssa ei ollut yhteisvaikutuksia.

Myös pantopratsolin ja yhdistelmähoidossa käytettävien antibioottien (klaritromysiini, metronidatsoli, amoksisilliini) samanaikaisesta käytöstä on tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP2C19-entsyymiä:

CYP2C19-entsyymien estäjät, kuten fluvoksamiini, saattavat lisätä potilaan systeemistä altistumista pantopratsolille. Annoksen pienentämistä voidaan harkita potilaille, jotka saavat pitkäaikaista pantopratsolihoitoa korkealla annoksella, 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.

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiannostosten (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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskaudesta) pantopratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, feto- tai neonataalitoksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Pantoprazol SUN -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläintutkimuksissa on havaittu pantopratsolin erittyvän maitoon. Ei ole riittävästi tietoa pantopratsolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi päätös imettämisen jatkamisesta/lopettamisesta tai Pantoprazol SUN -hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on tehtävä ottaen huomioon imettämisen hyöty lapselle ja Pantoprazol SUN -hoidon hyöty naiselle.

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 voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee näitä haittavaikutuksia, hänen ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 5 % potilaista saa haittavaikutuksia. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutus on tromboflebiitti injektiokohdassa. Ripulia ja päänsärkyä esiintyi noin 1 %:lla potilaista.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu pantopratsolihoiton yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, jotka on järjestetty seuraavan yleisyysluokittelun mukaisesti:

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).

Kaikkia markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittavaikutuksia ei voida sijoittaa mihinkään yleisyysluokkaan, minkä vuoksi niiden yleisyyden mainitaan olevan tuntematon.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Pantopratsolin haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen

Yleisyys MedDRA- luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	Trombosytopenia Leukopenia, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemiat ja lipidien määrän kasvu (triglyseridit, kolesteroli), painon muutokset		Hyponatremia Hypomagnesemia (katso 4.4) Hypokalsemia ⁽¹⁾ Hypokalemia
Psykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Masennus (ja mikä tahansa paheneminen)	Desorientaatio (ja mikä tahansa paheneminen)	Hallusinaatiot, konfuusio (erityisesti alttiit potilaat, ja näiden oireiden

					paheneminen, jos niitä on ollut aiemmin)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuaistin häiriöt		Tuntoharhat
Silmät			Näköhäiriöt/sumentunut näkö		
Ruoansulatuselimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi/oksentelu, vatsan pullistuminen ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, kipu ja epämukava tunne vatsassa			Mikroskooppinen koliitti
Hepatobiliaariset häiriöt		Maksan entsyymien määrän kasvu (transaminaasit, γ -GT)	Bilirubiinin nousu		Hepatosellulaarinen vaurio, ikterus, hepatosellulaarinen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma/eksanteema/eruptio/kutina	Nokkosihottuma, angioedeema		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, monimuotoinen punavihoittuma, valoherkkyys, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)	Nivelsärky, myalgia		Lihaskouristukset ⁽²⁾
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaalinfriitti (joka voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiopaikan tromboflebiitti	Astenia, väsymys ja huono olo	Noussut ruumiinlämpö, perifeerinen edeema		
---	--------------------------------	-------------------------------	---	--	--

¹ Hypokalsemia hypomagnesemian yhteydessä

² Lihaskouristukset elektrolyyttihäiriön 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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tunnettuja ihmisen yliannostuksen oireita ei ole.

Systeminen altistus enintään 240 mg:n laskimonsisäisellä annoksella annettuna laskimoon 2 minuutin aikana oli hyvin siedetty.

Pantopratsoli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, eikä poistu helposti dialyysillä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: liikkahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

Vaikutusmekanismi

Pantopratsoli on substituoitu bentsimidatsoli, joka estää mahan suolahapon eritystä estämällä spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuja.

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseksi muodokseen parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä, eli suolahapon muodostuksen viimeistä vaihetta mahalaukussa. Esto on annoksesta riippuvainen ja vaikuttaa sekä perus- että stimuloituun haponeritykseen. Useimmilla potilailla oireet häviävät 2 viikon kuluessa. Pantopratsoli vähentää muiden protonipumpun estäjien ja H₂-reseptorin salpaajien tavoin mahan happamuutta ja siten lisää gastriinin määrää suhteessa happamuuden vähenemiseen. Gastriinin määrän lisääntyminen on korjautuvaa. Koska pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solun reseptoritasoon nähden, se voi estää suolahapon eritystä riippumatta muiden aineiden (asetyylikoliini, histamiini, gastriini) stimulaatiosta. Vaikutus on sama sekä suun kautta että laskimonsisäisesti annettulla tuotteella.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Pitkäaikaisen, yli vuoden kestäväntä pantopratsolihoidon vaikutusta kilpirauhasen endokriinisiin parametreihin ei voida sulkea täysin pois eläinkokeissa saatujen tulosten perusteella.

Haponerityksen estäjä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgApitoisuuden 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 CgApitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä farmakokinetiikasta

Farmakokinetiikka ei vaihtele kerta-annoksen ja toistuvan annostelun jälkeen. Annosvälillä 10–80 mg pantopratsolin kinetiikka plasmassa on lineaarista sekä suun kautta otetun että laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Jakaantuminen

Pantopratsolin sitoutuminen seerumin proteiineihin noin 98-prosenttista. Jakautumistilavuus on noin 0,15 l/kg.

Biotransformaatio

Pantopratsoli metaboloituu lähes yksinomaan maksassa. Metabolinen pääreitti on demetylaatio CYP2C19:n kautta, jota seuraa sulfaattikonjugaatio, muita metabolisia reittejä on oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Eliminaatio

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

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 80 %), loput poistuvat ulosteen mukana. Päämetaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on desmetyylipantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 t) 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 suurenevät 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 suurenevät kertoimella 5–7, enimmäispitoisuus seerumissa suureni vain vähän, kertoimella 1,5, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Iäkkäät henkilöt

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa, jolla arvioitiin luun kehitystä, havaittiin merkkejä toksisuudesta jälkeläisillä (kuolleisuus, pienempi keskimääräinen paino, pienempi keskimääräinen painonnousu ja luun kasvun väheneminen), kun rottien altistus (C_{max}) oli noin kaksinkertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen. Palautumisvaiheen loppuun mennessä luuparametrit olivat samanlaiset kaikissa ryhmissä, ja myös painossa oli havaittavissa palautumista lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen. Kuolleisuuden lisääntymistä on raportoitu vain vieroittamattomilla rotanpoikasilla (ikä korkeintaan 21 päivää), minkä arvioidaan vastaavan korkeintaan 2-vuotiaita lapsia. Tämän löydöksen merkitys pediatristen potilaiden kannalta on epäselvä. Aiemmassa rotilla tehdyssä peri- ja postnataalitutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia, kun käytettiin hieman pienempää annosta 3 mg/kg; tässä tutkimuksessa käytetty pieni annos oli 5 mg/kg.

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

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

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.

Käyttövalmiiksi saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasista valmistettu 10 ml:n tyyppin I värittömään putkimainen injektiopullo, jossa on harmaa bromobutyylilikumitulppa, ja sinetöity punainen irti napsautettava alumiininen repäisysoja.

Pantoprazol SUN 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on pakattu 1, 5, 10 tai 50 injektiopulloa sisältävään pakkaukseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmis liuos valmistetaan injektoimalla 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon. Käyttövalmis valmiste on kirkas väritön käytännössä hiukkasia sisältämätön liuos. Tämä liuos voidaan antaa suoraan tai se voidaan sekoittaa 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 55 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Laimentamiseen tulee käyttää lasista tai muovista astiaa.

Pantoprazol SUN -valmistetta ei saa valmistaa tai sekoittaa muiden liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu.

Lääke on annettava laskimonsisäisesti 2–15 minuutissa.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Pakkaukseen jäänyt tai ulkonäöltään muuttunut valmiste (esim. jos havaitaan sameutta tai saostumista) on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr 32587

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.03.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol SUN 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt till nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Refluxesofagit
- Ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion

4.4 Dosering och administreringsätt

Dosering

Intravenös administrering av Pantoprazol SUN rekommenderas endast då peroral användning inte är möjlig. Dokumentation finns tillgänglig för intravenös användning i upp till 7 dagar. Så snart peroral behandling är möjlig, ska behandling med intravenöst Pantoprazol SUN utsättas och 40 mg pantoprazol ges peroralt istället.

Rekommenderad dos

Duodenalsår, ventrikelsår och refluxesofagit

Den rekommenderade intravenösa dosen är en injektionsflaska Pantoprazol SUN (40 mg pantoprazol) dagligen.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion

Vid långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion ska patienter börja sin behandling med 80 mg Pantoprazol SUN dagligen. Dosen kan därefter titreras upp eller ner genom att använda syrasekretionstester som riktlinje. Vid doser över 80 mg dagligen ska dosen delas upp och ges 2 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.

Om en snabb syrahämning krävs, är för majoriteten av patienterna en startdos på 2 x 80 mg Pantoprazol SUN 40 mg tillräcklig för att minska syrasekretionen till under målvärdet (<10mEq/h) inom en timme.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Pantoprazol SUN för barn under 18 år har inte fastställts. Pantoprazol SUN rekommenderas därför inte till barn under 18 år.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol (en halv injektionsflaska) bör inte överskridas för patienter som lider av gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Administreringsätt

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

För att erhålla en färdigberedd lösning ska 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning tillsättas. För instruktioner angående beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6. Den beredda lösningen kan ges direkt eller efter tillsättande av 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 55 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Efter beredning ska lösningen användas inom 12 timmar.

Läkemedlet bör ges intravenöst under en period av 2–15 minuter.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.5 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, substituerade benzimidazoler, eller mot något innehållsämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid alarmerande symtom

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

Patienter som inte svarar på behandling ska utredas vidare.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör leverenzymerna följas regelbundet under behandlingen med pantoprazol. Vid stegring av leverenzymvärdena bör behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Vid samtidig behandling med atazanavir

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir och protonpumpshämmare anses oundviklig, rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusmängd) samt att dosen av atazanavir ökas till 400 mg med 100 mg ritonavir. En daglig dos på 20 mg pantoprazol ska ej överskridas.

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Pantoprazol kan, i likhet med alla protonpumpshämmare förväntas öka antalet bakterier som normalt finns närvarande i den övre gastrointestinala kanalen. Behandling med Pantoprazol SUN 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

hypomagneseми, 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 hypomagneseми (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

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.

Skelettfrakturer

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.

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 maximal daglig dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.6 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik

Pantoprazol hämmar magsyrasekretionen effektivt och under lång tid, varför absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende kan minskas, t.ex. vissa antifungorala medel (azoler) såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av atazanavir och andra HIV-läkemedel vars absorption är pH-beroende med protonpumpshämmare kan resultera i en påtagligt minskad biotillgänglighet av dessa HIV-läkemedel och kan därmed påverka deras effekt. Därför rekommenderas ej samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare (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)

Trots att inga interaktioner har iakttagits vid samtidig behandling med fenprokumon eller warfarin i kliniska farmakokinetikstudier har några enstaka fall med påverkan på INR (International Normalised Ratio) vid samtidig behandling rapporterats efter marknadsintroduktion av pantoprazol. Ökning av INR och protrombintid kan leda till onormal blödning och till och med dödsfall. För patienter som behandlas med antikoagulantia av kumarintyp (t.ex. fenprokumon eller warfarin) rekommenderas därför uppföljning av PT (protrombintid)/INR vid insättning, utsättning eller tillfällig användning av pantoprazol.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras till största delen i levern via cytokrom P450 enzymsystemet. 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 och ett oralt antikonnptionsmedel 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 flertalet 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 inte framkommit några interaktioner vid samtidig behandling med antacida.

Interaktionsstudier med samtidig administrering av pantoprazol och antibiotika som används i kombinationsterapi (klaritromycin, metronidazol, amoxicillin) har utförts. Det framkom inga kliniskt relevanta interaktioner.

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.

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 metotrexatdoser används, exempelvis vid behandling av cancer och psoriasis.

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 5.3). Risken för människa är okänd. Pantoprazol SUN ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om pantoprazol utsöndras i bröstmjolk, men det har rapporterats att pantoprazol går över i human bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska fortsätta med/avbryta amningen eller fortsätta med/avbryta behandling med Pantoprazol SUN 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 synrubbingar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. Den vanligaste biverkningen är tromboflebit vid injektionsstället. Diarré och huvudvärk förekom 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ej känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

De biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion är det inte möjligt att beräkna biverkningsfrekvensen på och de är därför klassificerade som "Ej 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	Ej känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni Leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och lipidökning (triglycerider kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi Hypomagnesemi (Se avsnitt 4.4) hypokalcemi ⁽¹⁾ , 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)

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ej känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Smakförändringar		Parestesier
Ögon			Synrubbing/dim syn		
Mag-tarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré Illamående/ kräkningar; uppblåsthet och gasbildning; förstoppning; muntorrhet; buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepato-cellulär skada; gulsot; Leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/ exantem/ eruption, pruritus	Urticaria; angioödem		Stevens-Johnsons syndrom; Lyells syndrom; 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		Muskel-spasmer ⁽²⁾
Njurar och urinvägar					Interstitiell nefrit (med möjlig utveckling till njursvikt)

Organ-system \ Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ej känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur; perifera ödem		

¹. Hyperkalcemi associerat med hypomagnesemi

². Muskelspasmer är en konsekvens av rubbningar i elektrolytbalansen

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. Hälsa- 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.

Doser på upp till 240 mg pantoprazol intravenöst har administrerats under 2 minuter och tolereras väl.

Då pantoprazol till stor del är bundet till plasmaproteiner dialyseras det inte i någon större utsträckning.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.2 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrarelaterade symtom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

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

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H⁺, K⁺-ATPas-enzymet, d.v.s det sista ledet i produktionen av magsaftens saltsyra. Hämmningen 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 gastrinvärdet i proportion till aciditetsminskningen. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binder till enzymet distalt om cellreceptorn, kan substansen hämma saltsyrasekretionen oberoende av stimulans från andra substanser (acetylcolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Farmakodynamiska effekter

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan extrema ökningar i gastrinvärden är sällsynta. 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 karcinoida celler har rapporterats i humana studier hittills, till skillnad från erfarenheten från djurstudier (se avsnitt 5.3).

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

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

Generell farmakokinetik

Farmakokinetiken skiljer sig inte efter en engångsdos jämfört med upprepad administrering. I dosområdet 10 till 80 mg är kinetiken linjär för pantoprazol efter både peroral och intravenös administrering.

Distribution

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

Metabolism

Substansen metaboliseras i huvudsak 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 cirka 0,1 l/h/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 (hämning av syrasekretionen).

Pantoprazols metaboliter elimineras mestadels (ca 80 %) via urinen och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetyl-pantoprazol konjugerat med sulfat. Dess halveringstid (ca 1,5 timme) 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 av 40 mg pantoprazol var medelytan under plasmakoncentrationskurvan ca 6 gånger större hos långsamma metaboliserare än hos individer med fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Medelvärde 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 också klinisk relevans.

Pediatrik population

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

I tvååriga karcinogenicitetsstudier på råtta rapporterades neuroendokrina tumörer. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i övre magsäcken hos råtta. Mekanismen bakom bildandet av gastriska karcinoider på grund av substituerade benzimidazolerna har noga undersökts och slutsatsen är att det är en sekundär reaktion till de massivt förhöjda gastrinnivåerna i serum som uppträder hos råtta vid långtidsbehandling med hög dos. I tvååriga studier på gnagare har ett ökat antal levertumörer observerats på råtta och mus (hondjur), vilket tolkats som ett resultat av pantoprazols höga metaboliska nivå i levern.

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

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råtta i syfte att utvärdera beutvecklingen, observerades tecken på toxicitet hos avkomman (mortalitet, lägre genomsnittlig kroppsvikt, lägre genomsnittlig viktökning och reducerad bentillväxt) vid exponering (C_{\max}) som uppgick till ungefär det dubbla jämfört med klinisk exponering för människa. I slutet av återhämtningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvikten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämtningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos rättungar före avvänjning (ålder upp till 21 dygn), vilket uppskattas motsvara barn upp till 2 års ålder. Relevansen av detta fynd för den pediatrika 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.

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

Undersökningar har inte visat några negativa effekter på fertilitet eller teratogenicitet.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter beredning, eller beredning och spädning, har kemisk och fysikalisk stabilitet visats för 12 timmar i 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.

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

6.6 Förpackningstyp och innehåll

10 ml färglös rörformig injektionsflaska i glas av typ-I, med en grå propp av bromobutylgummi, förseglad med röd flip off avrivningsbar aluminiumförsegling.

Pantoprazol SUN 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning levereras i förpackningar med 1, 5, 10 eller 50 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att erhålla en färdigberedd lösning ska 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning tillsättas den frystorkade substansen i injektionsflaskan. Färdigberedd produkt är en klar färglös lösning utan partiklar. Lösningen kan ges direkt eller efter tillsättande av 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 55 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Behållare av glas eller plast ska användas för spädning.

Pantoprazol SUN pulver till injektionsvätska, lösning ska inte beredas eller blandas med andra vätskor än de som rekommenderats.

Läkemedlet ska administreras intravenöst under 2-15 minuter.

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning eller lösning med förändrat utseende (t.ex. grumlig eller fällning) ska kasseras i enlighet med lokala regler.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr 32587

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05.03.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.8.2022