

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantopratsoli 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 Pantopratsoli SUN -valmisteen käyttöä suositellaan vain, jos anto suun kautta ei ole tarkoituksenmukaista. Valmisteen annosta laskimoon on tietoa enintään 7 päivän ajalta. Niinpä Pantopratsoli 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 Pantopratsoli 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 Pantopratsoli 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 Pantopratsoli SUN -valmistetta riittää laskemaan haponerityksen tavoitealueelle (<10 mEq/h) tunnin sisällä suurimmalla osalla potilaista.

#### Erityispotilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Pantopratsoli SUN -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen vuoksi Pantopratsoli 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-injektiopullosta) 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 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, anemiaa tai meleenaa) ja jos hänellä epäillään tai todetaan olevan mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, sillä pantopratsolihoito voi lieventää oireita ja viivyttaa 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 ritonaviiri 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 Pantopratsoli 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. Havainnoiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40%. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

### *Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin*

Kromograniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi pantopratsoli -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastrinipitoisuudet 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 atsolii-sienilääkkeet, 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 seurantaa (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 fenpropromonin 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 kumariiniantikoagulanteilla (esim. fenpropromoni tai varfariini) hoidettujen potilaiden protrombiiniajan/INR:n seuranta suositellaan pantopratsolihoitoa 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 karbamatsapiinilla, diatsepamilla, glibenklamidilla, nifedipiinillä ja suun kautta otettavalla, levonorgestrelillä ja etinyliestradiolia 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 yhdistelmähoitossa käytettävien antibioottien (klaritromysiini, metronidatsoli, amoksisilliini) samanaikaisesta käytöstä on tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

#### *Lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP2C19-entsyymiä:*

CYP2C19-entsyymin 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 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 pantopratsolihoitoa 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. Pantopratsoli 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 Pantopratsoli SUN -hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on tehtävä ottaen huomioon imettämisen hyöty lapselle ja Pantopratsoli 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 injektio kohdassa. Ripulia ja päänsärkyä esiintyi noin 1 %:lla potilaista.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu pantopratsolihoitoon 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

<b>Yleisyys MedDRA- luokitus</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
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),		Hyponatremia Hypomagnesemia (katso 4.4) Hypokalsemia <sup>(1)</sup> Hypokalemia

			painon muutokset		
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		
Ruoansulatuselimestö	Mahanpo hjan 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, y-GT)	Bilirubiinin nousu		Hepatosellulaarinen vaurio, ikterus, hepatosellulaarinen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma/eksanteema/eruptio/kutina	Nokkosihottuma, angioedeema		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, monimuotoinen punaihottuma, valoherkkyys, subakuuttikutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)	Nivelsärky, myalgia		Lihaskouristukset <sup>(2)</sup>
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaalinen nefriitti s (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		

<sup>1</sup> Hypokalsemia hypomagnesemian yhteydessä

<sup>2</sup> 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Tunnettuja ihmisen yliannostuksen oireita ei ole.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseksi muodokseen parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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 H<sub>2</sub>-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 pantopratsolihoitoa vaikuttavasta kilpirauhasen endokriinisiin parametreihin ei voida sulkea täysin pois eläinkokeissa saatujen tulosten perusteella.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Yleistä farmakokinetiikasta

Farmakokinetiikka ei vaihtelee 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 (hapon erityksen esto).

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 80 %), loput poistuvat ulosteen mukana. Päämetaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on desmetyylipantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 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 substituoidut bentsimidatsolit 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 kilpirauhaseen kohdistuvia haittavaikutuksia ole odotettavissa.

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

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**

18 kuukautta.

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 tyypin I värittömään putkimainen injektiopullo, jossa on harmaa bromobutyylidikumitulppa, ja sinetöity punainen irti napsautettava alumiininen repäisysuoja.

Pantopratsoli 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.

Pantopratsoli 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**

07.05.2020