

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazol Accord 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg pantopratsolia (natriumseskvihydraattina).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu jauhe .

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pantoprazol Accord -valmisteen käyttöaiheita ovat:

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

#### *Suosittelu annos*

#### Maha- ja pohjukaissuolihaava, refluksiesofagiitti

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

#### Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretoiset sairaustilat

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoisten sairaustilojen pitkäaikaishoidossa aloitusannos on 80 mg Pantoprazol Accord -valmistetta vuorokaudessa. Sen jälkeen annosta voidaan suurentaa tai pienentää mahahapon erityksen perusteella. Jos vuorokausiannos on suurempi kuin 80 mg, se otetaan kahdessa osassa. Annos voidaan tilapäisesti suurentaa yli 160 mg:aan pantopratsolia, mutta tätä annosta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen hapon salpaamiseksi riittävästi.

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

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa (puoli injektiopulloa 40 mg:n pantopratsolia, ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Ääkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

### Antotapa

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

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

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

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

Lääkevalmiste annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### *Mahalaukun pahanlaatuiset sairaudet*

Pantopratsolin oireita lievittävä vaikutus saattaa peittää taustalla olevien mahalaukun pahanlaatuisien sairauksien oireet ja voi siten viivyttää oikean diagnoosin tekoa. Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten merkittävää tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennusta,

anemiaa tai mustia veriulosteita) tai hänellä epäillä tai todetaan olevan mahahaava, on pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus suljettava pois.

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Samanaikainen käyttö HIV-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).

#### *Ruuansulatuskanavan bakteeri-infektiot*

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

#### *Natrium*

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

#### *Hypomagnesemia*

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

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

#### *Luunmurtumat*

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

#### *Vaikutukset laboratorikokeisiin*

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Pantoprazol Accord -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriniipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

#### *Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)*

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteeseen Pantoprazol Accord käytön

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

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*Lääkevalmisteet, joiden imeytymisen farmakokinetiikka on pH-arvosta riippuvainen*

Suuresta ja pitkäkestoisesta mahahapon erityksen estosta johtuen pantopratsoli saattaa vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden imeytymiseen, joiden biologinen hyötyosuus suun kautta otettuina riippuu mahan pH:sta. Näitä ovat esim. jotkut atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itraconatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

*HIV-proteaasin estäjät* Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaasin estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (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)*

Pantopratsolin ja varfariinin tai fenprokumonin samanaikainen anto ei ole muuttanut varfariinin tai fenprokumonin farmakokinetiikkaa tai potilaan INR-arvoa. Protonipumpun estäjiä ja varfariinia tai fenprokumonia samanaikaisesti saaneilla potilailla on kuitenkin raportoitu suurentuneita INR-arvoja ja pidentynyttä protrombiiniaikaa. INR-arvon nousu ja protrombiiniajan piteneminen voivat johtaa normaalista poikkeaviin verenvuotoihin ja jopa potilaan kuolemaan. Pantopratsolia ja varfariinia tai fenprokumonia saavia potilaita on mahdollisesti seurattava INR-arvon nousun ja protrombiiniajan pitenemisen varalta.

*Metotreksaatti*

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

*Muut yhteisvaikutustutkimukset*

Pantopratsoli metaboloituu laajasti maksassa sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19:n kautta tapahtuva demetylaatio ja muihin metaboliareitteihin lukeutuu mm oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Yhteisvaikutustutkimuksissa muiden samojen reittien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten karbamatsapiinin, diatsepaamin, glibenklamidin, nifedipiinin ja levonorgestreeliä ja etinyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien, kanssa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

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

Useiden yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että pantopratsoli ei vaikuta sellaisten vaikuttavien aineiden metaboliaan, jotka metaboloituvat CYP1A2:n (kuten kofeiini, teofylliini), CYP2C9:n (kuten piroksikaami, diklofenaakki, naprokseeni), CYP2D6:n (kuten metoprololi) tai CYP2E1:n (kuten etanoli) kautta, eikä se häiritse digoksiinin p-glykoproteiiniin liittyvää imeytymistä.

Yhteisvaikutuksia ei esiintynyt samanaikaisen antasidien käytön aikana.

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

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

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

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat pienentää näiden entsyymien kautta metaboloituvien protonipumpun estäjien pitoisuuksia plasmassa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

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

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

##### *Imetys*

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

##### *Hedelmällisyys*

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pantopratsolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja näköhäiriöitä, saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8). Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

On odotettavissa, että noin 5 %:lle potilaista tulee haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on tromboflebiitti injektiokohdassa. Ripulia ja päänsärkyä esiintyi noin 1 %:lla potilaista.

Alla olevassa taulukossa luetellaan pantopratsolin käytön aikana raportoidut haittavaikutukset seuraavan yleisyysluokituksen mukaan:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), ei tiedossa (ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevan tiedon perusteella).

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

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

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

<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>					
<b>Veri ja imukudos</b>			Agranulosytoosi	Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Hyperlipidemiat ja rasva-arvojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		Hyponatremia, hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), hypokalsemia <sup>(1)</sup> , hypokalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unihäiriöt	Masennus (ja sen paheneminen)	Desorientaatio (ja sen paheneminen)	Aistiharhat, sekavuus (erityisesti altistuneilla potilailla, sekä näiden oireiden paheneminen siinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)
<b>Hermosto</b>		Päänsärky, huimaus	Makuaistin häiriöt		Parestesia
<b>Silmät</b>			Näköhäiriöt / näön sumeneminen		
<b>Ruansulatuselimistö</b>	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingotus ja turvotus, ummetus, suun kuivuus, vatsakipu ja vatsavaivat			Mikroskooppinen koliitti

<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>					
<b>Maksa ja sappi</b>		Maksaentsyymiarvojen suureneminen (transaminaasit, gammaglutamyyli transferaasi)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasoluvauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		Ihottuma/eksanteema/ihomuutokset, kutina	Nokkosihottuma, angioedeema		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, erythema multiforme, valoyliherkkyys, Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4))
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>		Lonkka-, ranne- ja nikamamurtumat (ks. kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihasspasmi <sup>(2)</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					Interstitiaali nefriitti (ja mahdollinen eteneminen munuaisten vajaatoiminnaksi)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Gynekomastia		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Injektiokohdan tromboflebiitti	Astenia, väsymys ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaminen, ääreisosien turvotus		

1. Hypokalsemia liittyen hypomagnesemiaan

2. Lihasspasmi elektrolyytihäiriön seurauksena

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

seuraavalle taholle:

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

## 4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

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

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

Hoito:

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: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

#### Vaikutusmekanismi

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

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseen muotoonsa parietaalisolujen happamassa ympäristössä ja estää parietaalisoluissa  $H^+,K^+$ -ATPaasin toimintaa eli mahan suolahappomuodostuksen viimeistä vaihetta. Estovaikutus on annosriippuvainen ja kohdistuu sekä basaaliselle että stimuloituun mahahapon eritykseen. Useimmilla potilailla oireet häviävät 2 viikossa. Kuten muutkin protonipumpun estäjät ja  $H_2$ -reseptorin salpaajat, pantopratsolihoito vähentää mahan happamuutta ja suurentaa siten gastriinipitoisuuksia suhteessa happamuuden vähenemiseen. Gastriinipitoisuuksien suureneminen on korjautuvaa. Pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solureseptoritasoon nähden, joten se voi estää suolahapon eritystä muiden aineiden (kuten asetyylikoliinin, histamiinin tai gastriinin) aiheuttamasta stimulaatiosta riippumatta. Vaikutus on sama riippumatta siitä, annetaanko valmiste suun kautta vai laskimoon.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Haponerityksen estäjä käytettäessä seerumin gastriniipitoisuus 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 Farmakokineetiikka

### *Yleistä*

Farmakokineetiikka on samanlainen sekä kerta-annoksen että toistuvan annostelun jälkeen. 10–80 mg annoksilla pantopratsolin kinetiikka plasmassa on lineaarinen sekä peroraalisen että laskimoannostelun jälkeen.

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

### *Eliminaatio*

Terminaalinen puoliintumisaika on noin 1 tunti ja puhdistuma noin 0,1 l/h/kg. Muutamilla henkilöillä eliminaatio oli hidastunut. Pantopratsoli sitoutuu spesifisesti parietalisolujen protonipumppuihin, joten eliminaation puoliintumisaika ei korreloi huomattavasti pidemmän vaikutuksen keston (haponerityksen eston) kanssa.

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

### Erityisryhmät

#### *Hitaat metaboloijat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse pienentää, jos pantopratsolia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyttä (ml. dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveilläkin henkilöillä. Vain hyvin pieniä määriä pantopratsolia poistuu dialyysillä. Pääasiallisen metaboliitin puoliintumisaika on jossain määrin pidentynyt (2–3 h), mutta eliminaatio on silti nopeaa eikä kumuloitumista tapahdu.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Iäkkäät henkilöt*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta.

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

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

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

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso käyttövalmiiksi saatetun ja liuotetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Pakkauskoot:

1 injektiopullo

10 injektiopulloa

20 injektiopulloa

50 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

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

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

Mikrobiologisesti kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi.

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

Lääke annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Jäljelle jäänyt tuote tai tuote, jonka ulkonäkö on muuttunut (siinä voidaan havaita esimerkiksi samentumista tai saostumista) on

hävitettävä paikallisten säädösten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 31794

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.12.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.12.2021

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för:

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

#### *Rekommenderad dos*

#### Ventrikelsår, duodenalsår och refluxesofagit

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

#### Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion

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

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### *Äldre*

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

#### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

Detta läkemedel ska administreras av vårdpersonal under lämplig medicinsk övervakning.

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

Efter beredningen måste lösningen användas inom 12 timmar.

Läkemedlet ska administreras intravenöst under 2–15 minuter.

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### *Gastrisk malignitet*

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

Ytterligare undersökningar ska övervägas om symtomen kvarstår trots lämplig behandling.

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Samtidig administrering med HIV-proteashämmare*

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

### *Gastrointestinala bakterieorsakade infektioner*

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

### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

### *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 arytmi 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.

### *Interferens med laboratorietester*

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

### *Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)*

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### *Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik*

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

### *HIV-proteashämmare*

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

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

### *Antikoagulantia av kumarintyp (fenprokumon eller warfarin)*

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

### *Andra interaktionsstudier*

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

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

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

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

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

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

### *Läkemedel som inhiberar eller inducerar CYP2C19:*

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

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

#### **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 på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av pantoprazol under graviditet.

##### Amning

Djurstudier har visat att pantoprazol utsöndras i 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. I varje enskilt fall måste det beslutas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Pantoprazol 40 mg, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas få biverkningar. Den vanligaste rapporterade biverkningen är tromboflebit vid injektionsstället. Diarré och huvudvärk förekom hos ungefär 1 % av patienterna.

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

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

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

Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
System/organklass					
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och förhöjda lipidnivåer (triglycerider, kolesterol), vikt-förändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), hypokalcemi <sup>(1)</sup> , hypokalemi
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (samt alla försämringar av detta tillstånd)	Desorientering (samt alla försämringar av detta tillstånd)	Hallucination, förvirring (i synnerhet hos predisponerade patienter, såväl som förvärrade symtom i de fall tillståndet redan föreligger)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Smakförändringar		Parestesi
Ögon			Synstörningar/dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré, illamående/kräkningar, uppkördhet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, smärtor och obehag i buken			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda lever-enzym (transaminaser, $\gamma$ -GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, ikterus, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Utslag/exantem/eruption, klåda	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erythema multiforme, ljuskänslighet, subakut kutan

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
System/organklass					
					lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasm <sup>(2)</sup>
Njurar och urinvägar					Interstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifert ödem		

1 Hypokalemi i samband med hypomagnesemi

2 Muskelspasm som en följd av elektrolytrubbningar

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtom:

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

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

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

Behandling:

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

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

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar  $H^+/K^+$ -ATPas-enzymet, dvs. det sista steget i saltsyraproduktionen i magsäcken. Hämmningen är dosberoende och påverkar både den basala och den stimulerade syrautsöndringen. De flesta patienter är symptomfria inom två veckor. Liksom andra protonpumpshämmare och  $H_2$ -receptorhämmare sänker behandling med pantoprazol surhetsgraden i magsäcken, vilket i sin tur leder till en ökning av gastrin som är proportionell mot minskningen i surhetsgraden. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binds till enzymet distalt om cellreceptorn, kan det hämma saltsyrautsöndringen oberoende av andra substansers stimulering av receptorn (acetylcolin, histamin och gastrin). Effekten är densamma oavsett om produkten ges oralt eller intravenöst.

### Farmakodynamisk effekt

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Allmän farmakokinetik

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

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

Särskilda populationer

#### *Långsamma metaboliserare*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Äldre*

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

#### *Pediatrik population*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

En liten ökning av neoplastiska förändringar i sköldkörteln observerades i den grupp råttor som fick den högsta dosen (200 mg/kg). Förekomsten av dessa neoplasier är associerad med pantoprazol-

inducerade förändringar i tyroxinbrytningen i levern hos råttor. Eftersom den terapeutiska dosen hos människor är låg förväntas inga skadliga sköldkörtel-effekter.

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råttor i syfte att utvärdera benutvecklingen, 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 råttungar före avvänjning (ålder upp till 21 dygn), vilket uppskattas motsvara barn upp till 2 års ålder. Relevansen av detta fynd för den pediatriiska populationen är oklar. I en tidigare perinatal/postnatal studie på råttor, där doserna var något lägre, konstaterades inga biverkningar då dosen var 3 mg/kg jämfört med en låg dos på 5 mg/kg i denna studie.

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid för pH-justering

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

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

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

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor  
20 injektionsflaskor  
50 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

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

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

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart.

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

Detta läkemedel ska administreras intravenöst under 2–15 minuter.

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr: 31794

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12.12.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.12.2021