

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazole Norameda 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg pantopratsolinatriumseskvihydraattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa pantopratsolia.

Yksi ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 4 mg pantopratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine, joka on ulkonäöltään huokoista.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pantoprazole Norameda on tarkoitettu aikuisille (yli 18-vuotiaille):

- ruokatorven refluksitulehduksen hoitoon
- maha- ja pohjukaissuolihaavan hoitoon
- Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretooristen sairaustilojen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämän lääkkeen antaa terveydenhuollon ammattilainen, ja se pitää antaa asianmukaisessa lääketieteellisessä valvonnassa.

Laskimoon annettavan Pantoprazole Norameda -valmisteen käyttöä suositellaan vain, jos anto suun kautta ei sovellu. Laskimoon annosta on tietoa enintään 7 vuorokauden ajalta. Sen vuoksi hoito laskimoon annettavalla Pantoprazole Norameda -valmisteella vaihdetaan suun kautta otettavaan 40 mg:n pantopratsolivalmisteeseen heti, kun suun kautta otettava hoito on mahdollinen.

Annostus

Maha- ja pohjukaissuolihaava, ruokatorven refluksitulehdus

Suosittelun annos laskimoon on yksi injektiopullo Pantoprazole Norameda -valmistetta (40 mg pantopratsolia) vuorokaudessa.

Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretooriset sairaustilat

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden tautiperäisten mahahapon liikaeritykseen liittyvien sairauksien pitkäaikaishoidossa aloitusannos on 80 mg Pantoprazole Norameda -valmistetta vuorokaudessa. Annosta voidaan sen jälkeen titrata suuremmaksi tai pienemmäksi mahahapon erityksen mittausten perusteella. Jos vuorokausiannos on yli 80 mg, se jaetaan kahteen annokseen päivässä. Annos voidaan suurentaa tilapäisesti yli 160 mg:aan pantopratsolia, mutta tätä annosta ei pidä käyttää pidempään kuin riittävään happotasapainoon tarvitaan.

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

Laskimoon annettavasta lääke muodosta pitää siirtyä suun kautta otettavaan lääke muotoon heti, kun potilaan kliininen tilanne sen sallii.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Pantoprazole Norameda 40 mg -injektiokuiva-aineen, liuosta varten, turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen vuoksi Pantoprazole Norameda 40 mg -injektiokuiva-aineen, liuosta varten, käyttöä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon ei suositella ennen kuin lisätietoja tulee saataville.

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

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavia potilaita hoidettaessa pantopratsolin 20 mg:n vuorokausiannosta (puolet 40 mg pantopratsolia sisältävästä injektiopullosta) ei saa ylittää (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Käyttövalmis liuos valmistetaan 10 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Ks. valmistusohjeet kohdasta 6.6. Käyttövalmis liuos voidaan antaa potilaalle suoraan tai sekoitettuna 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 55 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä.

Käyttövalmis liuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa (ks. kohta 6.3).

Lääkevalmiste annetaan 2–15 minuutin kestoisena antona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bensimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mahasyöpä

Oireiden vaste pantopratsoliin saattaa peittää mahasyövän oireet ja siten viivyttää sen diagnosointia. Jos hälyttäviä oireita (esim. merkittävää tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksentelua, anemiaa tai meleenaa) ilmenee tai jos potilaalla epäillään tai todetaan mahahaava, syöpä pitää sulkea pois.

Lisätutkimuksia on harkittava, jos oireet pitkittyvät asianmukaisesta hoidosta huolimatta.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, maksaentsyymipitoisuutta on seurattava pantopratsoliin hoidon aikana, etenkin pitkäaikaishoidossa. Jos maksaentsyymipitoisuus suurenee, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

HIV-proteaasin estäjien samanaikainen käyttö

Pantopratsolia ei ole suositeltavaa käyttää samanaikaisesti sellaisten HIV-proteaasin estäjien kanssa, joiden imeytyminen on riippuvainen mahalaukun happamasta pH:sta (kuten atatsanaviiri), sillä niiden biologinen hyötyosuus pienenee merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Bakteerien aiheuttamat maha-suolikanavan infektiot

Pantopratsolihoito saattaa suurentaa hieman bakteerien, kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*- tai *C. difficile* -bakteerien, aiheuttamien maha-suolikanavan bakteeritulehdusten riskiä.

Hypomagnesemia

Protonipumpun estäjillä, kuten pantopratsolilla, hoitoa vähintään kolmen kuukauden ajan ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan saaneilla potilailla on raportoitu vaikeaa hypomagnesemiaa. Hypomagnesemian vakavia ilmenemismuotoja, kuten väsymystä, tetaniaa, sekavuutta, kouristelua, heitehuimausta ja kammiooperaisia rytmihäiriöitä, voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa hiipien ja jäädä huomaamatta. Hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan tai hypokalemiaan (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla hypomagnesemia lieveni magnesiumkorvaushoidolla ja protonipumpun estäjän käytön lopettamisella.

Jos potilaan hoidon oletetaan kestävän pitkään tai jos potilas käyttää protonipumpun estäjiä digoksiinin tai hypomagnesemiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden (esim. diureettien) kanssa, terveydenhuollon ammattilaisen pitää harkita magnesiumpitoisuuden mittaamista ennen hoidon aloittamista protonipumpun estäjillä ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Luunmurtumat

Protonipumpun estäjät, erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat suurentaa hiukan lonkan, ranteen tai selkärangan murtuman riskiä, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivat tutkimukset viittaavat siihen, että protonipumpun estäjät voivat lisätä murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa tästä lisäyksestä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Hoidettaessa potilaita, joilla on osteoporoosin riski, tulee noudattaa voimassa olevia klinisiä hoito-ohjeistoja ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Pantoprazole Norameda -valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on pH-arvosta riippuvaista

Pantopratsoli saattaa huomattavan ja pitkäkestoisen mahahapon erityksen eston vuoksi vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden imeytymiseen, joilla mahan pH vaikuttaa huomattavasti oraaliseen biologiseen

hyötyosuuteen. Näitä ovat esim. jotkut atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkevalmisteet, kuten erlotinibi.

HIV-proteaasin estäjät

Pantopratsolin samanaikaista käyttöä ei suositella HIV-proteaasin estäjien kanssa, joiden imeytyminen on riippuvaista mahan pH:n happamuudesta (kuten atatsanaviirin), sillä niiden hyötyosuus pienenee merkittävästi (ks. kohta 4.4). Jos HIV-proteaasin estäjän ja protonipumpun estäjän käyttöä yhdistelmänä pidetään välttämättömänä, suositellaan potilaan tarkkaa 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 vaikuttanut varfariinin tai fenprokumonin farmakokinetiikkaan eikä potilaan INR-arvoon. Protonipumpun estäjiä ja varfariinia tai fenprokumonia samanaikaisesti saaneilla potilailla on kuitenkin raportoitu suurentuneita INR-arvoja ja pidentynyttä protrombiiniaikaa. INR-arvon suureneminen ja protrombiiniajan piteneminen voivat johtaa poikkeaviin verenvuotoihin ja jopa kuolemaan. Pantopratsolia ja varfariinia tai fenprokumonia saavia potilaita voi olla tarpeen seurata INR-arvon suurenemisen ja protrombiiniajan pitenemisen varalta.

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiannosten (esim. 300 mg) ja protonipumpun estäjien samanaikaisen käytön on raportoitu joillakin potilailla suurentavan metotreksaattipitoisuutta. Näin ollen suuria metotreksaattiannoksia käytettäessä, esim. syöpä- ja psoriaasipotilaiden hoidossa, pantopratsolin käytön keskeyttämistä väliaikaisesti on ehkä harkittava.

Muut yhteisvaikutustutkimukset

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

Yhteisvaikutustutkimuksissa muiden näiden reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden, kuten karbamatsepiinin, diatsepaamin, glibenklamidin, nifedipiinin ja levonorgestreeliä ja etinyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien, kanssa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

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

Useista yhteisvaikutustutkimuksista saadut 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) välityksellä, eikä se häiritse digoksiinin p-glykoproteiiniin liittyvää imeytymistä.

Samanaikaisen antasidien käyttöön ei liittynyt yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty myös pantopratsolin ja yhdistelmähoidossa käytettävien antibioottien (klaritromysiini, metronidatsoli, amoksisilliini) kesken. Kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia ei havaittu.

CYP2C19:ää estävät tai indusoivat lääkevalmisteet

CYP2C19:n estäjät, kuten fluvoksamiini, saattavat lisätä systeemistä pantopratsolialtistusta. Pitkään suuria pantopratsoliannoksia saavien tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämistä voidaan harkita.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että pantopratsolilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Pantoprazole Norameda -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu pantopratsolin erittymistä maitoon. Ei ole riittävästi tietoa pantopratsolin erittymisestä äidinmaitoon, mutta erittymistä äidinmaitoon on raportoitu.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Sen vuoksi on päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Pantoprazole Norameda -hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja pantopratsolihoitosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä pantopratsolin annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pantopratsolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Noin 5 %:lle potilaista oletettavasti tulee haittavaikutuksia. Ripulia ja päänsärkyä esiintyi noin 1 %:lla potilaista.

Taulukossa 1 luetellaan pantopratsolin käytön aikana raportoidut haittavaikutukset seuraavan esiintymistiheysluokituksen mukaan:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen raportoidusta haittavaikutuksista ei ole mahdollista arvioida haittavaikutusten esiintyvyyttä, joten niiden kohdalla esiintyvyydeksi on mainittu ”tuntematon”.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Esiintymistiheys Elinjärjestelmäluokka	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			Hyperlipidemia ja rasva-arvojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		Hyponatremia, hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), hypokalsemia ⁽¹⁾ , hypokalemia ⁽¹⁾
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Masennus (ja sen paheneminen)	Desorientaatio (ja sen paheneminen)	Hallusinaatiot, sekavuus (erityisesti ennalta altistuneilla potilailla sekä näiden oireiden paheneminen siinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuhäiriöt		Parestesiat
Silmät			Näköhäiriöt / näön hämärtyminen		
Ruoansulatuselimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja epämukavat tuntemukset vatsassa			Mikroskooppinen koliitti

Maksa ja sappi		Maksaentsyymi- arvojen suureneminen (transaminaasit, gamma-GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasolu- vauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma / eksanteema / iho- oireiden puhkeaminen, kutina	Urtikaria, angioedeema		Stevens– Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), <i>erythema multiforme</i> , valoherkkyys, subakuutti kutaaninen <i>lupus erythematosus</i> (ks. kohta 4.4), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihasspasmit ⁽²⁾
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaali- nefriitti (joka voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tromboflebiitti injektiokohdassa	Heikkous, voimattomuus ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaminen, ääreisturvotus		

¹ Hypokalsemia ja/tai hypokalemia saattavat liittyä hypomagnesemiaan (ks. kohta 4.4)

² Lihasspasmit elektrolyyttihäiriön seurauksena

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

Systeeminen altistus annettaessa enimmillään 240 mg laskimoon 2 minuutin aikana oli hyvin siedetty. Koska pantopratsoli sitoutuu laajasti proteiineihin, se ei ole helposti poistettavissa dialyysillä.

Jos yliannoksesta aiheutuu kliinisiä myrkytysoireita, erityisiä hoitosuosituksia oireenmukaisen ja elintoimintoja tukevan hoidon lisäksi ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

Vaikutusmekanismi

Pantopratsoli on substituoitu bentsimidatsoli, joka estää suolahapon eritystä mahalaukussa salpaamalla spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuja.

Pantopratsoli muuntuu aktiiviseksi muodokseen parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä eli suolahapon muodostumisen viimeistä vaihetta mahalaukussa. Esto on annoksesta riippuvainen ja vaikuttaa hapon sekä peruseritykseen että stimuloituun eritykseen. Useimmilla potilailla oireet häviävät kahden viikon kuluessa. Kuten muutkin protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorisalpaajat, pantopratsoli vähentää mahalaukun happamuutta ja siten lisää gastriinin määrää suhteessa happamuuden vähentymiseen. Gastriinin määrän lisääntyminen on korjautuvaa. Koska pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solureseptoritasoon nähden, se voi estää suolahapon eritystä riippumatta muiden aineiden (asetyylikoliini, histamiini, gastriini) aiheuttamasta stimulaatiosta. Vaikutus on sama sekä suun kautta otetulla että laskimoon annetulla valmisteella.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmiten ylitä normaalin ylärajaa. Pitkäaikaisen hoidon aikana gastriinipitoisuus useimmiten kaksinkertaistuu. Arvot suurenevät liikaa kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena mahalaukun spesifisten endokriinisten solujen (ECL-solujen) määrä lisääntyy hieman tai kohtalaisesti pienellä osalla potilaista pitkäkestoisen hoidon aikana (yksinkertaisesta adenomatoidiseen hyperplasiaan). Tähänastisten tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittua karsinoidiesiasteiden (epätyypillinen hyperplasia) tai mahalaukun karsinoidien muodostumista ei kuitenkaan ole havaittu ihmisellä.

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

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

Yleinen farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka ei vaihtele kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen. Kun annos on 10–80 mg, pantopratsolin kinetiikka plasmassa on lineaarista sekä suun kautta että laskimoon tapahtuvan annon jälkeen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Pantopratsoli metaboloituu lähes yksinomaan maksassa. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19:n välityksellä tapahtuva demetylaatio, jota seuraa sulfaattikonjugaatio; muissa metaboliareiteissä on mukana oksidaatio CYP3A4:n välityksellä.

Eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika on noin 1 tunti ja puhdistuma on noin 0,1 l/h/kg. Muutamalla tutkittavalla eliminaatio oli hitaampaa. Koska pantopratsoli sitoutuu spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuihin, eliminaation puoliintumisaika ei korreloi huomattavasti pidemmän vaikutuksen keston kanssa (suolahapon erityksen esto).

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 80 %), loput erittyvät ulosteen mukana. Päämetaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on desmetyylipantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole juurikaan pidempi kuin pantopratsolilla.

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:lta eurooppalaisesta populaatiosta puuttuu toimiva CYP2C19-entsyymi, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä pantopratsolin metabolia katalysoituu todennäköisesti pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. 40 mg:n pantopratsolikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen pinta-ala plasman pitoisuus-aika-käyrän alla oli hitailla metaboloijilla noin 6 kertaa suurempi kuin tutkittavilla, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi (nopea metaboloija). Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa suurensivat noin 60 %. Nämä löydökset eivät vaikuta pantopratsolin annostukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä ei suositella annettaessa pantopratsolia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (mukaan lukien dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveillä tutkittavillakin. Dialyysissä poistuu vain pieniä määriä pantopratsolia. Vaikka päämetaboliitin puoliintumisaika on kohtalaisesti pidentynyt (2–3 h), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kerry elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka puoliintumisajat pitenevät maksakirroosipotilailla (Child-luokat A ja B) 7–9 tuntiin ja AUC-arvot suurensivat kertoimella 5–7, enimmäispitoisuus seerumissa suureni vain vähän eli kertoimella 1,5 verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Iäkkäät

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, pantopratsolin puhdistuman ja iän tai painon välillä ei ollut merkittävää yhteyttä. AUC-arvo ja jakautumistilavuus vastasivat aikuisten tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tehdyissä kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin neuroendokriinisiä kasvaimia. Lisäksi rottien etumahassa havaittiin levyepiteelipapilloomia. Mekanismia, jolla substituoidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneisiin seerumin gastrinipitoisuuksiin, joita rotille 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) saaneiden rottien ryhmässä. Kasvainten esiintyminen liittyy pantopratsolista aiheutuviin muutoksiin tyrokisiin hajoamisessa rotan maksassa. Koska ihmisen hoitoannos on pieni, kilpirauhaseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole odotettavissa.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa, jossa arvioitiin luun kehitystä, jälkeläisillä havaittiin merkkejä toksisuudesta (kuolleisuus, pienempi keskimääräinen paino, pienempi keskimääräinen painonnousu ja luun kasvun väheneminen), kun rottien altistus (C_{max}) oli noin kaksinkertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen. Toipumisvaiheen loppuun mennessä luuparametrit olivat samanlaiset kaikissa ryhmissä, ja myös painossa oli havaittavissa palautumista lääkkeettömän toipumisjakson jälkeen. Kuolleisuuden lisääntymistä on raportoitu vain vieroittamattomilla rotanpoikasilla (ikä enintään 21 päivää), minkä arvioidaan vastaavan enintään 2-vuotiaita lapsia. Tämän havainnon merkitys pediatrien potilaiden kannalta on epäselvä. Hieman pienemmillä annoksilla rotilla aiemmin tehdyssä peri- ja postnataalitutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia annoksella 3 mg/kg verrattuna tämän tutkimuksen pienen annokseen 5 mg/kg.

Tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista. Istukan läpäisemistä tutkittiin rotilla ja sen havaittiin lisääntyvän tiheyden edetessä. Tämän seurauksena pantopratsolipitoisuus sikiössä suurenee juuri ennen syntymää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta

Käyttökuntoon saatetun tai käyttökuntoon saatetun ja laimennetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 12 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot (pakkauskoot)

10 ml:n kirkas, lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa on harmaa klooributyylimuovipulppa ja alumiininen irti napsautettava (flip-off) sinetti ja joka sisältää 40 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.

Pakkauskoot: 1, 10 tai 50 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmis liuos valmistetaan 10 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, joka injisoidaan kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon. Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste on kirkasta, läpinäkyvää, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta, jossa ei ole hiukkasia. Tämä liuos voidaan antaa joko suoraan tai sen jälkeen, kun se on sekoitettu 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 55 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Laimentamiseen pitää käyttää lasi- tai muoviastiaa.

Käyttökuntoon saatetun tai käyttökuntoon saatetun ja laimennetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 12 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Pantoprazole Norameda -valmisteen valmistamisessa ei saa käyttää muita kuin mainittuja luottimia eikä sitä saa sekoittaa muihin kuin mainittuihin luottimiin.

Lääkevalmiste annetaan 2–15 minuutin kestoisena antona laskimoon.

Injektiopullon sisältö on kertakäyttöinen. Pakkaukseen jäänyt tai ulkonäöltään muuttunut (esim. samentunut tai sakkautunut) lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UAB Norameda
Meistrų g. 8A
02189 Vilnius
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41285

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazole Norameda 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat). Efter beredning innehåller en ml lösning 4 mg pantoprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt frystorkat pulver med poröst utseende.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazole Norameda är avsett för vuxna (över 18 år) vid

- refluxesofagit
- magsår och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Intravenös administrering av Pantoprazole Norameda rekommenderas endast om oral administrering inte är lämplig. Data finns tillgängliga för intravenös användning i upp till 7 dagar. Så snart oral behandling är möjlig ska därför behandling med intravenös Pantoprazole Norameda sättas ut och peroral 40 mg pantoprazol administreras istället.

Dosering

Magsår och duodenalsår, refluxesofagit

Den rekommenderade intravenösa dosen är en injektionsflaska Pantoprazole Norameda (40 mg pantoprazol) per dag.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd

För långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hypersekretion av magsyra ska patienter påbörja sin behandling med en daglig dos på 80 mg Pantoprazole Norameda. Därefter kan dosen titreras upp eller ner efter behov med hjälp av mätningar av magsyrasekretion. Vid doser över 80 mg dagligen ska dosen delas upp och ges två gånger dagligen. En tillfällig ökning av dosen över 160 mg pantoprazol är möjlig men ska inte användas längre än vad som krävs för adekvat syrakontroll.

Om en snabb syrakontroll krävs är en startdos på 2 x 80 mg Pantoprazole Norameda tillräcklig för att hantera en minskning av syraproduktion till uppsatta målnivåer (< 10 mEq/h) inom en timme hos majoriteten av patienterna.

Byte från intravenös till oral sammansättning ska göras så snart patientens kliniska situation tillåter det.

Särskilda populationer

Pediatriska patienter

Säkerhet och effekt för pantoprazol 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning för barn under 18 år har inte fastställts. Pantoprazole Norameda 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning rekommenderas därför inte till patienter under 18 år förrän ytterligare data finns tillgängliga.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Administreringssätt

En lösning färdig för användning bereds i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Anvisningar om beredning finns i avsnitt 6.6. Den beredda lösningen kan administreras direkt eller kan administreras efter blandning med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 55 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Efter beredning måste lösningen användas inom 12 timmar (se avsnitt 6.3).

Läkemedlet ska administreras intravenöst under 2–15 minuter.

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 således 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 malignitet uteslutas.

Ytterligare undersökningar ska övervägas om symtomen kvarstår trots lämplig behandling.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska övervakas för leverenzymmer under behandling med pantoprazol, särskilt under långtidsbehandling. Om leverenzymvärdena 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 surt 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 kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier, t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Svår hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom pantoprazol under minst tre månader och i de flesta fall i ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytm kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi eller hypokalemi (se avsnitt 4.8). De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas under en längre tid eller tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) ska mätning av magnesiumnivåerna övervägas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (> 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. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10–40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

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

Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Pantoprazole Norameda 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.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik

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

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av surt ventrikel-pH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant reduktion av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.4). Om kombinationen av HIV-proteashämmare och en protonpumpshämmare bedöms vara oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusmängd). Dosen av pantoprazol ska inte överskrida 20 mg per dag. Dosen HIV-proteashämmare kan behöva justeras.

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 protonpumpshämmare 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 och 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, teofyllin), CYP2C9 (såsom piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom etanol) och påverkar inte p-glykoproteinrelaterad absorption av digoxin.

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

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

Läkemedel som inhiberar eller inducerar CYP2C19

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1 000 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 ska användning av pantoprazol undvikas under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat att pantoprazol utsöndras i bröstmjölks. Det finns otillräcklig information om pantoprazol utsöndras i bröstmjölks, men det har rapporterats att pantoprazol går över i human bröstmjölks. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pantoprazol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan 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 får sådana ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas få biverkningar. Diarré och huvudvärk förekom hos ungefär 1 % av patienterna.

Tabell 1 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

För de biverkningar som rapporterats 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
Organsystem					
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemsjukdomar			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		

Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och förhöjda lipidnivåer (triglycerider, kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), hypokalcemi ¹ , hypokalemi ¹
Psykiatriska sjukdomar		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, smärta och obehag i buken			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym (transaminaser, γ -GT)	Förhöjt bilirubin		Leverkada, ikterus, leversvik
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Utslag/exantem/eruption, klåda	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erythema multiforme, ljuskänslighet, subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletal a systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasm ²
Njur- och urinvägssjukdomar					Interstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			Gynekomasti		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringställe	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, utmattning och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifert ödem		

¹ Hypokalcemi eller hypokalemi kan vara förknippat med förekomst av hypomagnesemi (se avsnitt 4.4.).

² Muskelspasm som 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

Systemisk exponering på upp till 240 mg administrerat intravenöst under 2 minuter tolererades väl. Eftersom pantoprazol i hög grad är proteinbundet är det svårt att dialysera.

I händelse av överdos med kliniska tecken på förgiftning kan, förutom symptomatisk och understödande behandling, inga särskilda behandlingsrekommendationer ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: protonpumpshämmare, 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 syrasekretionen. De flesta patienter är symtomfria inom två veckor. Liksom andra protonpumpshämmare och H₂-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 saltsyrasekretionen oberoende av andra substansers stimulering av receptorn (acetylcolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om produkten ges oralt eller intravenöst.

Farmakodynamisk effekt

Fastevärden för gastrin ökar vid pantoprazolbehandling. Vid korttidsanvändning 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 behandling med protonpumpshämmare, 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 i serum är ungefär 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 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 (hämmning av syrasekretion).

Huvuddelen av pantoprazols metaboliter utsöndras via njuren (cirka 80 %) och resten via feces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetylpantoprazol konjugerat med sulfat. Huvudmetabolitens halveringstid (cirka 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.

Pediatrika patienter

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet 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 honmöss. 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 pantoprazolinducerade 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 benutveckling, 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 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

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (E524) (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 visats i 12 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar 10 ml injektionsflaska av typ I-glas, försluten med grå klorbutylgummipropp och aluminiumsnäpplock, innehållande 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 10 eller 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 beredda lösningen ska vara en klar, genomsynlig, färglös eller lite gulaktig lösning fri från synliga partiklar. Denna lösning kan administreras direkt eller efter blandning med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 55 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 i 12 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Pantoprazole Norameda 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 fällningar) ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UAB Norameda
Meistrų g. 8A
02189 Vilnius
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41285

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.10.2023