

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Somac 40 mg, injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg pantopratsolia (pantopratsolinatriumina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 1 mg dinatriumedetaattia ja 0,24 mg natriumhydroksidia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Somac on takoitettu aikuisille

- refluksiesofagiitin hoitoon
- maha- ja pohjukaissuolihaavan hoitoon
- Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoisten sairaustilojen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääke pitää antaa terveydenhuollon ammattilaisen toimesta ja asianmukaisessa lääketieteellisessä valvonnassa.

Laskimoon annettavan Somac-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 Somac-valmisteen käyttö lopetetaan ja hoitoa jatketaan suun kautta otettavilla 40 mg:n pantopratsolitableteilla.

Annostus

Maha- ja pohjukaissuolihaava, refluksiesofagiitti

Suositeltu annos laskimoon on yksi injektiopullo Somac-valmistetta (40 mg pantopratsolia) vuorokaudessa.

Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretoiset sairaustilat

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoisten sairaustilojen pitkäaikaishoidossa aloitusannos on 80 mg Somac-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 Somac-valmistetta riittää suurimmalla osalla potilaista vähentämään haponerityksen tavoitealueelle (< 10 mEq/h) yhden tunnin kuluessa.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Somac 40 mg -injektio-liuoksen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tämän vuoksi Somac 40 mg -injektio-liuoksen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

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

Antotapa

Käyttövalmis liuos valmistetaan 10 ml:aan 0,9 % natriumkloridi-injektio-liuosta. Katso valmistusohjeet kohdasta 6.6. Käyttövalmis liuos voidaan antaa potilaalle sellaisenaan tai sen jälkeen kun se on sekoitettu 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridi-injektio-liuosta tai 5 % glukoosi-injektio-liuosta.

Liuos on käytettävä valmistuksen jälkeen 12 tunnin kuluessa.

Lääke annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bensimidatsoleille 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 pahanlaatuisten sairauksien oireet ja voi siten viivyttää oikean diagnoosin tekoa. Jos hälyttäviä oireita (kuten merkittävää tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksenmusta, anemiaa tai mustia veriulosteita) ilmenee tai jos potilaalla epäillään tai todetaan mahahaava, pitää pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus sulkea pois.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Yhteiskäyttö HIV-proteaasin estäjien kanssa

Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaasin estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Bakteerien aiheuttamat ruoansulatuselimistön infektiot

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

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on harvoissa tapauksissa raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten pantopratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan ja/tai hypokalemiaan (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla hypomagnesemia (sekä hypomagnesemiaan liittyvä hypokalsemia ja/tai hypokalemia) korjaantuu magnesiumlisäillä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita (esim. diureetit).

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.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjien käytön yhteydessä on hyvin harvoin esiintynyt SCLE-tapauksia. Jos ihovaurioita ilmenee (etenkin, jos niitä on auringonvalolle alttiilla alueilla) ja potilaalla on samaan aikaan nivelkipuja, hänen on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Somac-hoidon lopettamista. Jos potilaalla on ilmennyt SCLE-oireita aiemman protonipumpun estäjähoidon yhteydessä, hänen riskinsä SCLE-reaktiolle toisen protonipumpun estäjähoidon yhteydessä saattaa olla tavallista suurempi.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

Somac injektiokuiva-aine, liuosta varten sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden imeytymisen farmakokinetiikka on pH-arvosta riippuvainen

Suuresta ja pitkäkestoisesta mahahapon erityksen estosta johtuen pantopratsoli saattaa vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden imeytymiseen, joiden biologinen hyötyosuus suun kautta otettuina riippuu mahan pH:sta. Näitä ovat esim. jotkut atsolisieniläkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, 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 seurantaa (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 yhteiskäytön on raportoitu suurentavan metotreksaattipitoisuutta joillakin potilailla. 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 kautta tapahtuva demetylaatio ja muihin metaboliareitteihin lukeutuu mm oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Yhteisvaikutustutkimuksissa muiden samojen reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden, kuten karbamatsepiinin, diatsepaamin, glibenklamidin, nifedipiinin ja levonorgestrelä 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 yhdistelmähoitossa 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) pantopratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Somic-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 on päätettävä lopetetaanko imetys vai lopetetaanko/pidättäydytäänkö Somic-hoidosta, huomioiden sekä imetyksen hyöty lapselle että Somic-hoidon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

Pantopratsolilla suoritetuissa eläintutkimuksissa ei ole nähty minkäänlaisia viitteitä heikentyneestä hedelmällisyydestä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pantopratsolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

On odotettavissa, että noin 5 %:lle potilaista tulee haittavaikutuksia.

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

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), 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 yleisyydsluokissa niin, että ensin mainitaan vakavimmat haittavaikutukset.

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

Esiintymis- tiheys	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Elinluokka					
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	Trombosytopenia, Leukopenia, Pansytopenia	

Esiintymis- tiheys	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Elinluokka					
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			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 altistuneilla potilailla, sekä näiden oireiden paheneminen sinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuhäiriöt		Tuntoharhat
Silmät			Näköhäiriöt / näön hämärtyminen		
Ruuansulatus- elimistö	Mahanpohjan rauhasten polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli Pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja -vaivat			Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymi- arvojen suureneminen (transaminaasit, γ -GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasolu- vauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta

Esiintymistiheys Elinluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma / eksanteema / iho-oireiden puhkeaminen, kutina	Urtikaria, angioedeema		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , valoyliherkkyys, subakuutti kutaaninen <i>lupus erythematosus</i> (ks. kohta 4.4), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihaskouristukset ²⁾
Munuaiset ja virtsatiet					Tubulointerstitiaalinen munuaistulehdus (TIN) (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⁾ Lihaskouristukset elektrolyytihäiriön seurauksena

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

Systemisessä altistuksessa jopa 240 mg:n annokset annettuna laskimoon 2 minuutin aikana olivat hyvin siedettyjä.

Koska pantopratsoli sitoutuu laajasti proteiineihin, se ei poistu helposti dialyysillä.

Jos yliannostuksesta aiheutuu kliinisiä myrkytysoireita, hoidoksi suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

Vaikutusmekanismi

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

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseksi muodokseen parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H^+,K^+ -ATPaasi-entsyymiä, eli suolahapon muodostuksen viimeistä vaihetta mahalaukussa. Esto on annoksesta riippuvainen ja vaikuttaa sekä perus- että stimuloituun haponeritykseen. Useimmilla potilailla oireet häviävät kahden viikon kuluessa. Kuten muutkin protonipumpun estäjät ja H_2 -reseptorin salpaajat, 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 useimmissa tapauksissa ylitä normaalia ylärajaa. Pitkäaikaisen hoidon aikana gastriinitasot useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurenevat liikaa kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena mahalaukun spesifisten endokriinisten solujen (ECL-solujen) määrä suurenee hieman tai kohtalaisesti pienellä osalla potilaista pitkäkestoisen hoidon aikana (yksinkertaisesta adenomatoidiseen hyperplasiaan). Tähänastisten tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittua karsinoidiesiasteiden (epätyypillinen hyperplasia) tai mahalaukun karsinoidien muodostusta ei kuitenkaan ole havaittu ihmisellä.

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Yleistä

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:lta eurooppalaisesta populaatiosta puuttuu toiminnallinen CYP2C19-entsyymi, ja he ovat hitaita metaboloijia. Näillä henkilöillä pantopratsolin metabolia katalysoituu todennäköisesti pääasiassa CYP3A4:n kautta. 40 mg:n pantopratsolin kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen alue plasman pitoisuus-aika-käyrän alla oli noin 6 kertaa suurempi henkilöillä, jotka ovat hitaita metaboloijia, kuin koehenkilöillä, joilla on toiminnallinen CYP2C19-entsyymi (nopea metabolia). Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa suurenevät noin 60 %:lla. Nämä löydökset eivät vaikuta pantopratsolin annostukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää annettaessa pantopratsolia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyttä (mukaan lukien dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveillä koehenkilöilläkin. Vain pieniä määriä pantopratsolia poistuu dialyysillä. Vaikka päämetaboliitin puoliintumisaika on kohtalaisesti pidentynyt (2–3 h), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kerry elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tehdyissä kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa löydettiin neuroendokriinisiä neoplasmoja. Lisäksi rottien mahalaukun etuosasta löydettiin levyepiteelisoluisia papilloomia. Mekanismissa, jolla substituoidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneille seerumin gastrinipitoisuuksille, joita rotilla kehittyi pitkäaikaisen, suuriannoksen hoidon aikana. Jyrsijöillä

tehdyissä kaksivuotuisissa tutkimuksissa maksakasvainten määrän havaittiin lisääntyneen rotilla ja naarashiirillä, minkä tulkittiin johtuvan pantopratsolin nopeasta metaboliasta maksassa.

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

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

Istukan läpäisevyyden lääkeaineelle havaittiin lisääntyvän rotilla tiineyden edistyessä. Tämän seurauksena pantopratsolin pitoisuus sikiössä suurenee juuri ennen syntymää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo: 2 vuotta

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

Mikrobiologisesti kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi.

Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Säilytä injektio-pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Katso valmiin ja laimennetun lääkkeen säilytysohjeet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

10 ml:n kirkas, lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa on alumiinikorkki ja harmaa kumitulppa; pullo sisältää 40 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Pakkauskoost: 1 injektiopullo ja monipakkaus, jossa 5 (5 x 1 injektiopullon pakkaus) injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Sairaalapakkaukset: 1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.

Sairaalamonipakkaus: 5 (5 x 1 injektiopullon pakkaus) injektiopulloa, 10 (10 x 1 injektiopullon pakkaus) injektiopulloa ja 20 (20 x 1 injektiopullon pakkaus) injektiopulloa, joissa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttövalmis liuos valmistetaan injisoimalla 10 ml 0,9 % natriumkloridi-injektioliuosta jauhetta sisältävään injektiopulloon. Tuote on valmistuksen jälkeen kirkasta, kellertävää liuosta. Tämä liuos voidaan antaa potilaalle sellaisenaan tai sen jälkeen kun se on sekoitettu 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosi-injektioliuosta. Laimentamiseen pitää käyttää lasi- tai muoviastiaa.

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

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi.

Somac-valmistetta ei saa valmistaa tai sekoittaa muiden kuin mainittujen liuottimien kanssa.

Lääke annetaan laskimoon 2–15 minuutin kuluessa.

Injektiopullon sisältö on käytettävä kerralla. Astiaan jäänyt tai ulkonäöltään muuttunut (esim. samentunut tai saostunut) tuote pitää hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13057

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.2.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2022

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavana Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) verkkosivulta <http://www.fimea.fi>.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Somac 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som pantoprazolnatrium).

Hjälpämnen med känd effekt:

En injektionsflaska innehåller 1 mg dinatriumedetat och 0,24 mg natriumhydroxid.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Ett vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Somac är avsett för vuxna för:

- behandling av refluxesofagit
- behandling av ventrikel- och duodenalsår
- behandling av Zollinger-Ellison syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Dosering

Duodenalsår, ventrikelsår och refluxesofagit

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

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion

Vid långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion ska patienter börja sin behandling med 80 mg Somac dagligen. Dosen kan därefter titreras upp eller ner på basen av magsyrasekretionen. Vid doser över 80 mg dagligen ska dosen delas upp och ges som två deldoser dagligen. En tillfällig ökning av dosen till över 160 mg pantoprazol är möjlig men ska inte användas längre tid än nödvändigt för en adekvat syrahämning.

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

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol (en halv injektionsflaska med 40 mg pantoprazol) bör inte överskridas för patienter som lider av gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Somac 40 mg injektionsvätska, lösning för barn under 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte Somac 40 mg injektionsvätska vid behandling av patienter under 18 år.

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

Administreringsätt

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

Efter beredning ska lösningen användas inom 12 timmar.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrisk malignitet

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

Vidare utredningar ska övervägas hos patienter som inte uppnår symtomlindring trots adekvat behandling.

Nedsatt leverfunktion

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

Vid samtidig behandling med HIV-proteashämmare

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

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

En behandling med Somac kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C.difficile*.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall 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 trötthet, förvirring, tetani, kramper, yrsel och ventrikulära arrytmier kan förekomma, men symtomen kan också komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi och/eller hypokalemi (se avsnitt 4.8). De flesta patienter med hypomagnesemi (och hypokalcemi och/eller hypokalemi relaterad till hypomagnesemi) förbättras 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 mätning av magnesiumnivåerna i plasma övervägas innan behandlingen med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10–40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om hudlesioner uppstår, särskilt på solexponerade områden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten omedelbart uppsöka läkare och sjukvårdspersonalen ska överväga att sätta ut Somac. Patienter som upplevt SCLE efter någon tidigare behandling med en protonpumpshämmare kan ha en ökad risk för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Interferens med laboratorietester

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

Somac pulver till injektionsvätska, lösning, innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik

På grund av pantoprazols omfattande och långvariga hämning av magsyrasekretionen, kan pantoprazol interferera med absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende, t.ex. vissa antimykotika som tillhör azolerna, såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol, och andra läkemedel såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ett surt ventrikel-pH (t.ex. atazanavir) rekommenderas inte på grund av en signifikant reduktion av biotillgängligheten av dessa HIV-proteashämmare (se avsnitt 4.4).

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

Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

En samtidig behandling med pantoprazol och warfarin eller fenprokumon har inte påverkat farmakokinetiken av warfarin eller fenprokumon, eller inverkat på patientens INR (International Normalised Ratio). Fall av ökat INR och förlängd protrombintid har ändå rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med protonpumpshämmare och warfarin eller fenprokumon. Ökning av INR och förlängd protrombintid kan leda till onormala blödningar och till och med dödsfall. Patienter som får pantoprazol och warfarin eller fenprokumon kan behöva monitoreras för ökat INR eller förlängd protrombintid.

Metotrexat

Samtidig användning av höga doser metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats öka metotrexatkoncentrationen hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat, t.ex. vid behandling av cancer eller psoriasis, kan ett tillfälligt uppehåll i pantoprazolbehandlingen behöva övervägas.

Andra interaktionsstudier

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

Interaktionsstudier med läkemedel som också metaboliseras via dessa system, såsom karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin och orala antikonceptionstabletter med levonorgestrel och etinylestradiol, påvisade inga kliniskt signifikanta interaktioner.

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

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

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

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

Läkemedel som inhiberar eller inducerar CYP2C19:

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

Enzyminducerare som påverkar CYP2C19 och CYP3A4, t.ex. rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan reducera plasmakoncentrationen av protonpumpshämmare som metaboliseras via 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 bör man undvika användningen av Somac under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjölk. Det finns inte tillräckligt med information om

huruvida pantoprazol utsöndras i human bröstmjölk, men fall där pantoprazol gått över i bröstmjölk hos människa har rapporterats. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Somac, efter att man tagit hänsyn till fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I djurstudier med pantoprazol sågs inga tecken på nedsatt fertilitet (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 synrubbningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter får patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar.

I tabellen nedan listas biverkningar som har rapporterats för pantoprazol, enligt följande frekvensindelning: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

För alla biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion är det inte möjligt att beräkna biverkningsfrekvens, och de är därför klassificerade som ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar av pantoprazol i kliniska studier och i samband med användning efter marknadsintroduktion

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Tromocytopeni, Leukopeni, Pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och lipidökning (triglycerider, kolesterol), Viktförändringar		Hyponatremi, Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), Hypokalcemi ⁽¹⁾ , Hypokalemi

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (och alla försämringar)	Desorientering (och alla försämringar)	Hallucinationer, Förvirring (särskilt hos predisponerade patienter, och som försämring hos patienter med befintliga symtom av denna typ)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel	Förändrad smakupplevelse		Parestesier
Ögon			Synrubbning/ dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré, Illamående / Kräkningar, Uppblåsthet och gasbildning, Förstoppning, Muntorrhet, Buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, Gulsot, Leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/exantem/eruption, Pruritus	Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, <i>Erythema multiforme</i> , Ljuskänslighet, Subakut kutan lupus <i>erythematosus</i> (se avsnitt 4.4), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, Myalgi		Muskelpasmer ⁽²⁾
Njurar och urinvägar					Tubulointerstitiell nefrit (TIN) (med möjlig utveckling till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, Perifera ödem		

1. Hypokalcemi och/eller hypokalemi kan vara relaterade till förekomsten av hypomagnesemi (se avsnitt 4.4)
2. Muskelspasmer är en konsekvens av rubbningar i elektrolytbalansen

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea.

4.9 Överdoser

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

Vid systemisk exponering har doser på upp till 240 mg administrerats intravenöst under 2 minuter och tolererats väl.

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

Vid fall av överdosering med kliniska tecken på förgiftning rekommenderas symtomatisk och stödbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

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

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H⁺, K⁺-ATPas-enzymet, d.v.s. det sista ledet i produktionen av magsaftens saltsyra. Hämmningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrasekretion. Hos de flesta patienter uppnås symtomfrihet inom 2 veckor. I likhet med andra protonpumpshämmare och H₂-receptorblockerare ger behandling med pantoprazol en minskad surhetsgrad i magsäcken vilket leder till en ökning av gastrinvärdet i proportion till aciditetsminskningen. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binder till enzymet distalt om cellreceptorn, kan substansen hämma saltsyrasekretionen oberoende av stimulans från andra substanser (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Farmakodynamiska effekter

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan det övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan alldeles för stora ökningarna i gastrinvärdet är sällsynt. En lätt till måttlig ökning av antalet specifika endokrina (ECL) celler i magsäcken har observerats hos en liten andel patienter under långtidsbehandling (okomplicerad till adenomatoid hyperplasi). Till skillnad från erfarenheten från djurstudier (se avsnitt 5.3), har inga fall med bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller karcinoida celler i magsäcken rapporterats i humana studier hittills.

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

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrinhalten 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 minst 5 dagar och högst 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

Allmänt

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

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden hos pantoprazol är cirka 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg.

Metabolism

Pantoprazol metaboliseras så gott som uteslutande i levern. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är en demetylering av CYP2C19 med påföljande sulfatkonjugering; och andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation av CYP3A4.

Eliminering

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

Pantoprazols metaboliter elimineras mestadels (cirka 80 %) via njurarna, och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetylpantoprazol, som konjugeras med sulfat. Dess halveringstid (cirka 1,5 timme) är inte mycket längre än den för pantoprazol.

Särskilda populationer

Långsamma metaboliserares

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirrhos (klass A och B enligt Child) ökade halveringstiden till 7 - 9 timmar och AUC-värdena med 5 - 7 gånger. Trots detta ökade den maximala serumkoncentrationen endast med faktor 1,5 jämfört med friska försökspersoner.

Äldre

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

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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 återhämningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvikten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos råttungar före avvänjning (ålder upp till 21 dygn), vilket uppskattas motsvara barn upp till högst 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 tecken på försämrad fertilitet eller teratogena effekter har setts i undersökningarna.

Hos råttor har en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet konstaterats; vilket lett till ökade pantoprazolkoncentrationer i fostren strax före partus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Obruten injektionsflaska: 2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 12 timmar vid 25 °C efter beredning, samt efter beredning och spädning.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart ligger ansvaret för förvaringstid och förvaringsförhållanden hos användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

För förvaringsrekommendationer av färdigberedd och utspädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml klar injektionsflaska av glas (typ I) med aluminiumkapsyl och grå gummiplugg innehållande 40 mg pulver för injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska och multipelförpackning med 5 injektionsflaskor (5 förpackningar med 1 injektionsflaska) med pulver till injektionsvätska, lösning.

Sjukhusförpackningar: 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
Multipelförpackningar för sjukhus: 5 (5 förpackningar med 1 injektionsflaska), 10 (10 förpackningar med 1 injektionsflaska) och 20 (20 förpackningar med 1 injektionsflaska) injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

För att erhålla en färdigberedd lösning ska 10 ml natriumklorid 0,9 % injektionsvätska, lösning tillsättas i pulvret i injektionsflaskan. Den färdigberedda produkten är en klar gulskiftande lösning. Lösningen kan ges direkt som sådan eller efter tillsättande av 100 ml natriumklorid 0,9 % injektionsvätska, lösning eller glukos 5 % injektionsvätska, lösning. Behållare av glas eller plast ska användas för spädning.

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

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart.

Somac ska inte beredas eller blandas med andra vätskor än de ovan nämnda.

Läkemedlet ska administreras intravenöst under 2 - 15 minuter.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13057

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.2.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 31.7.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.8.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats <http://www.fimea.fi>