

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Somac 40 mg -enterotabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 45,10 mg pantopratsolinatriumseskvihydraattia, joka vastaa 40 mg:aa pantopratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti (tabletti)

Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ruskealla musteella "P 40".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Somac on tarkoitettu aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille

– refluksiesofagiitin hoitoon

Somac on tarkoitettu aikuisille

- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) -bakteerin häätöhoitoon yhdessä sopivan antibioottihoidon kanssa, jos potilaalla on *H. pylori* -bakteeriin liittyvä maha- tai pohjukaissuolihaava
- maha- ja pohjukaissuolihaavan hoitoon
- Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoristen sairaustilojen hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

*Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille*

##### Refluksiesofagiitti

Yksi Somac-tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 Somac-tablettiin vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Refluksiesofagiitin hoitoon tarvitaan tavallisesti 4 viikon jakso. Jos tämä ei riitä, sairaus paranee tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa.

*Aikuiset*

##### *H. pylori* -häätöhoito yhdessä kahden sopivan antibiootin kanssa

Jos potilaalla on *H. pylori* -infektio ja maha- tai pohjukaissuolihaava, taudinaiheuttaja häädetään yhdistelmähoidolla. Viralliset bakteeriresistenssiä ja antibakteeristen aineiden oikeaa käyttöä ja määräämistä

koskevat paikalliset ohjeet (esim. kansalliset suositukset) pitää ottaa huomioon. Resistenssistä riippuen *H. pylori* -häätöön voidaan suositella seuraavia yhdistelmiä:

- a) yksi Somac-tabletti kahdesti vuorokaudessa  
+ 1000 mg amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa  
+ 500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa
- b) yksi Somac-tabletti kahdesti vuorokaudessa  
+ 400–500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) kahdesti vuorokaudessa  
+ 250–500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa
- c) yksi Somac-tabletti kahdesti vuorokaudessa  
+ 1000 mg amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa  
+ 400–500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) kahdesti vuorokaudessa

*H. pylori* -infektion häätöhoidossa toinen Somac-tabletti otetaan tuntia ennen ilta-ateriaa. Yhdistelmähoito kestää tavallisesti 7 vuorokautta ja hoitoa voidaan pidentää 7 vuorokaudella, jolloin kokonaiskesto on kaksi viikkoa. Jos pantopratsolihoidon jatkaminen on tarpeen haavaumien paranemisen varmistamiseksi, noudatetaan maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoidon annossuosituksia.

Jos yhdistelmähoito ei sovi, esim. jos potilaan *H. pylori* -testin tulos on negatiivinen, seuraavia annostusohjeita pitää noudattaa Somac-monoterapiassa:

#### Mahahaavan hoito

Yksi Somac-tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 Somac-tablettiin vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Mahahaavan hoitoon tarvitaan tavallisesti 4 viikon jakso. Jos tämä ei riitä, sairaus paranee tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa.

#### Pohjukaissuolihaavan hoito

Yksi Somac-tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 Somac-tablettiin vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Pohjukaissuolihaava paranee tavallisesti 2 viikon hoidolla. Jos kahden viikon hoitajakso ei riitä, sairaus paranee lähes kaikissa tapauksissa seuraavien 2 kahden viikon kuluessa.

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

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoisten sairaustilojen pitkäaikaishoito aloitetaan 80 mg:n vuorokausiannoksella (2 Somac 40 mg -tablettiä). 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.

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoisten sairaustilojen hoidon kestoa ei ole rajoitettu vaan se päätetään kliinisen tarpeen perusteella.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa (1 20 mg:n Somac-tabletti). Somac-valmistetta ei saa käyttää yhdistelmähoitoon osana *H. pylori* -häätöhoidossa, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan toimintahäiriö, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa Somac-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoitoon (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Somac-valmistetta ei saa käyttää yhdistelmähoidon osana *H. pylori* -hätöhoidossa, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa Somac-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoidossa (ks. kohta 5.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Somac-valmisteen käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä turvallisuudesta ja tehosta tästä ikäryhmästä on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletteja ei saa pureskella tai murskata. Tabletit niellään kokonaisina tuntia ennen ateriaa veden kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Yhdistelmähoito*

Yhdistelmähoidon muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot pitää ottaa huomioon.

#### *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, nielimishäiriöitä, verioksentusta, anemiamia tai mustia veriulosteita) ilmenee tai jos potilaalla epäillään tai todetaan mahahaava, pitää pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus sulkea pois.

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

#### *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).

#### *Vaikutus B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymiseen*

Jos potilaalla on Zollinger–Ellisonin oireyhtymä tai muu hypersekretoorinen sairaus, joka vaatii pitkäaikaista hoitoa, pantopratsoli, kuten kaikki mahahapon muodostusta estävät lääkkeet, saattaa vähentää B<sub>12</sub>-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon, kun potilaan elimistön B<sub>12</sub>-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai kun potilaalla on riskitekijöitä, jotka voivat vähentää B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymistä pitkäaikaishoidossa tai jos tähän viittaavia kliinisiä oireita on havaittu.

### *Pitkäaikaishoito*

Pitkäaikaishoidossa, erityisesti jos hoito kestää yli vuoden, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti.

### *Bakteerien aiheuttamat maha-suolikanavan tulehdukset*

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

### *Hypomagnesemia*

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten pantopratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä, voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia 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*

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

## **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 seurantaan (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 levonorgestreeliä ja etinyyliestradiolia 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-entsyymien 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) Somac-valmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Somac-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 päätöksessä imetyksen lopettamisesta tai Somac-hoidon lopettamisesta / Somac-hoidosta pidättäytymisestä pitäisi ottaa huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Somac-hoidon hyöty naiselle.

##### Hedelmällisyys

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

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

Pantopratsolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

On odotettavissa, että noin 5 %:lle potilaista tulee haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli ja päänsärky, joita molempia esiintyy noin 1 %:lla potilaista.

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

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

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

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

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

| <b>Esiintymis-<br/>tiheys</b><br><b>Elin-<br/>luokka</b> | <b>Yleiset</b>  | <b>Melko harvinaiset</b>   | <b>Harvinaiset</b>   | <b>Hyvin<br/>harvinaiset</b>                    | <b>Tuntematon</b>   |
|--|---|--|--|---|---|
| Veri ja imukudos   |   |  | Agranulosytoosi  | Trombosytopenia,<br>Leukopenia,<br>Pansytopenia |   |
| Immuuni-<br>järjestelmä                                  |   |  | Yliherkkyys<br>(mukaan lukien<br>anafylaktiset<br>reaktiot ja<br>anafylaktinen<br>sokki)                   |   |   |
| Aineenvaihdunta<br>ja ravitsemus                         |   |  | Hyperlipidemia ja<br>rasva-arvojen<br>(triglyseridit,<br>kolesteroli)<br>suureneminen,<br>painon muutokset |   | Hyponatremia,<br>Hypomagnesemia<br>(ks. kohta 4.4)<br>Hypokalsemia <sup>(1)</sup><br>Hypokalemia  |
| Psyykkiset häiriöt                                       |   | Unihäiriöt   | Masennus (ja sen<br>paheneminen)   | Desorientaatio (ja<br>sen paheneminen)          | Hallusinaatiot,<br>sekavuus<br>(erityisesti<br>altistuneilla<br>potilailla, sekä<br>näiden oireiden<br>paheneminen<br>siinä tapauksessa,<br>että niitä oli jo<br>ennestään) |
| Hermosto   |   | Päänsärky, huimaus   | Makuhäiriöt  |   | Tuntoharhat   |
| Silmät   |   |  | Näköhäiriöt /<br>näön<br>hämärtyminen  |   |   |
| Ruuansulatus-<br>elimistö                                | Mahanpohjan<br>rauhasen<br>polyypit<br>(hyvänlaatuiset) | Ripuli<br>Pahoinvointi/<br>oksentelu, vatsan<br>pingottuneisuus ja<br>turvotus, ummetus,<br>suun kuivuminen,<br>vatsakipu ja -vaivat |  |   |   |
| Maksa ja sappi   |   | Maksaentsyymi-<br>arvojen suurenemi-<br>nen (transaminaa-<br>sit, $\gamma$ -GT)  | Bilirubiiniarvon<br>suureneminen   |   | Maksasoluvai-<br>riot, keltaisuus,<br>maksasolujen<br>vajaatoiminta   |
| Iho ja ihonalainen<br>kudos                              |   | Ihottuma /<br>eksanteema / iho-<br>oireiden<br>puhkeaminen,  | Urtikaria,<br>angioedeema  |   | Stevens–<br>Johnsonin<br>oireyhtymä,<br>Lyellin   |

| Esiintymis-<br>tiheys<br>Elin-<br>luokka      | Yleiset | Melko harvinaiset   | Harvinaiset                              | Hyvin harvinaiset | Tuntematon   |
|---|---------|---|--|-------------------|--|
|   |         | kutina  |  |                   | oireyhtymä,<br><i>erythema multiforme</i> ,<br>valoyliherkkyys<br>subakuutti<br>kutaaninen <i>lupus erythematosus</i><br>(ks. kohta 4.4) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |         | Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4) | Nivelkipu, lihaskipu                     |                   | Lihaskouristukset <sup>(2)</sup>   |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |         |   |  |                   | Interstitiaalinen munuaistulehdus (joka voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)   |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |         |   | Gynekomastia                             |                   |  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |         | Heikkous, voimattomuus ja huonovointisuus                 | Ruumiinlämmön kohoaminen, ääreisturvotus |                   |  |

<sup>1</sup> Hypokalsemia hypomagnesemian yhteydessä

<sup>2</sup> Lihaskouristukset elektrolyyttihäiriön seurauksena

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

[www-sivusto: www.fimea.fi](http://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 klinisiä 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

#### Imeytyminen

Pantopratsoli imeytyy nopeasti ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan jo yhden suun kautta otettavan 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Enimmäispitoisuus seerumissa, noin 2–3 µg/ml, saavutetaan keskimäärin noin 2,5 tunnin kuluttua. Nämä arvot pysyvät muuttumattomina myös toistuvassa annostelussa.

Farmakokinetiikka 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.

Tabletin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden havaittiin olevan noin 77 %. Samanaikainen ruokailu ei vaikuttanut AUC-arvoon, enimmäispitoisuuteen seerumissa eikä siten myöskään biologiseen hyötyosuuteen. Samanaikaisen ruokailu lisää vain viiveajan vaihtelevuutta.

### 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 parietalisolujen 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 henkilöt*

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

### *Pediatriset potilaat*

Kun 5–16-vuotiaille lapsille annettiin suun kautta 20 tai 40 mg:n kerta-annos pantopratsolia, heidän AUC- ja  $C_{\max}$ -arvonsa vastasivat aikuisten arvoja.

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. Mekanismia, jolla substituoidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneille seerumin gastriinipitoisuuksille, joita rotilla kehittyi pitkäaikaisen, suuriannoksisen hoidon aikana. Jyrsijöillä tehdyissä kaksivuotisissa tutkimuksissa maksakasvainten määrän havaittiin lisääntyneen rotilla ja naarashiirillä, minkä tulkittiin johtuvan pantopratsolin nopeasta metaboliasta maksassa.

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

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin merkkejä vähäisestä fetotoksisuudesta käytettäessä suurempia annoksia kuin 5 mg/kg.

Tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Natriumkarbonaatti, vedetön  
Mannitoli (E421)  
Krosopovidoni  
Povidoni K90  
Kalsiumstearaatti

#### *Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi  
Povidoni K25  
Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli  
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
Polysorbaatti 80  
Natriumlauryylisulfaatti  
Trietyylisitraatti

*Painomuste:*

Shellakka  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Ammoniakki, väkevä

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

## 6.3 Kestoaika

### Läpipainopakkaukset

3 vuotta

### Pullot

Avaamattomana: 3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 100 päivää

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullo ja LDPE-kierrekorkki.

|             |                 |
|-------------|-----------------|
| 7           | enterotablettia |
| 10          | enterotablettia |
| 14          | enterotablettia |
| 15          | enterotablettia |
| 24          | enterotablettia |
| 28          | enterotablettia |
| 30          | enterotablettia |
| 48          | enterotablettia |
| 49          | enterotablettia |
| 56          | enterotablettia |
| 60          | enterotablettia |
| 84          | enterotablettia |
| 90          | enterotablettia |
| 98          | enterotablettia |
| 98 (2 x 49) | enterotablettia |

100 enterotablettia  
112 enterotablettia  
168 enterotablettia

Sairaalapakkauksien pakkauskoot: 50 enterotablettia  
90 enterotablettia  
100 enterotablettia  
140 enterotablettia  
140 (10 x 14) enterotablettia  
150 (10 x 15) enterotablettia  
700 (5 x 140) enterotablettia

Läpipainopakkaus (ALU/ALU-läpipainopakkaus), jossa ei ole kartonkivahvistusta.

Läpipainopakkaus (ALU/ALU-läpipainopakkaus), jossa on kartonkivahvistus (taskupakkaus).

7 enterotablettia  
10 enterotablettia  
14 enterotablettia  
15 enterotablettia  
28 enterotablettia  
30 enterotablettia  
49 enterotablettia  
56 enterotablettia  
60 enterotablettia  
84 enterotablettia  
90 enterotablettia  
98 enterotablettia  
98 (2 x 49) enterotablettia  
100 enterotablettia  
112 enterotablettia  
168 enterotablettia

Sairaalapakkauksien pakkauskoot: 50 enterotablettia  
90 enterotablettia  
100 enterotablettia  
140 enterotablettia  
140 (10 x 14) enterotablettia  
150 (10 x 15) enterotablettia  
700 (5 x 140) enterotablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

11600

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.11.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.8.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.2.2017

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