

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazole Kalceks 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg pantopratsolia (natriumseskvihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Valkoinen tai lähes valkoinen, yhtenäinen, huokoinen jauhekakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pantopratsoli on tarkoitettu aikuisille seuraavien sairaustilojen hoitoon:

- refluksiesofagiitti
- mahahaava ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä ja muut mahahapon liikaeritykseen liittyvät patologiset tilat.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkettä saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen lääkärin asianmukaisessa valvonnassa.

Pantopratsolin antoa laskimoon suositellaan vain, jos suun kautta anto ei ole asianmukaista. Saatavissa oleva tieto laskimoon annosta koskee enintään 7 vuorokauden käyttöä. Siksi pantopratsolin anto laskimoon on lopetettava heti, kun suun kautta annettava hoito on mahdollista, ja hoitoa jatkettava 40 mg:lla pantopratsolia suun kautta.

Annostus

Mahahaava, pohjukaissuolihaava ja refluksiesofagiitti
Suositeltu annos on 40 mg pantopratsolia vuorokaudessa.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä ja muut mahahapon liikaeritykseen liittyvät patologiset tilat
Zollinger-Ellisonin oireyhtymän ja muiden mahahapon liikaeritykseen liittyvien patologisten tilojen pitkäaikaisessa hoidossa suositeltu aloitusannos on 80 mg pantopratsolia vuorokaudessa. Tämän jälkeen annosta voidaan muuttaa mahahapon erityksen mittausten perusteella. Jos vuorokausiannos ylittää 80 mg, annos on jaettava kahteen päivittäiseen annokseen. Pantopratsolin vuorokausiannos voi tilapäisesti ylittää 160 mg, mutta hoitoa tällaisella annoksella ei pidä jatkaa kauemmin kuin on välttämätöntä haponerityksen riittäväksi kontrolloimiseksi.

Jos haponeritystä on tarpeen vähentää nopeasti, 2×80 mg:n aloitusannos pantopratsolia riittää useimmilla potilailla tavoitealueen (< 10 mEq/h) saavuttamiseen yhden tunnin kuluessa.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pantopratsoliannos ei saa ylittää 20 mg:aa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Laskimoon annettavan pantopratsolin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Siksi tätä lääkettä ei suositella alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Laskimoon.

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon, tai saatettava käyttökuntoon ja laimennettava, ennen käyttöä. Valmiste on annettava laskimoon 2–15 minuutin kestoisena injektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon, tai saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta, ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mahasyöpä

Oirevaste pantopratsolille saattaa peittää mahasyövän oireet ja viivästyttää diagnoosia. Syövän mahdollisuus on poissuljettava, mikäli mahahaavan toteamisen tai mahahaavaepäilyn yhteydessä esiintyy hälyttäviä oireita (esim. merkittävää tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielihäiriöitä, hematemeesia, anemiamia tai meleena).

Lisätutkimuksia on harkittava, jos oireet jatkuvat asianmukaisesta hoidosta huolimatta.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden maksaentsyymiarvoja on seurattava hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot nousevat, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö HIV-proteasiin estäjien kanssa

Pantopratsolin samanaikaista käyttöä HIV-proteasiin estäjien (kuten atatsanaviirin) kanssa ei suositella, sillä niiden imeytyminen on riippuvaista happamasta mahan pH-arvosta ja yhteiskäyttö vähentää niiden hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Maha-suolikanavan bakteeri-infektiot

Pantopratsolihoito saattaa hieman lisätä riskiä esimerkiksi salmonellabakteerien, kampylobakteerien tai *C. difficile*n aiheuttamille maha-suolikanavan bakteeri-infektioille.

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on harvinaisissa tapauksissa raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa protonipumpun estäjillä vähintään 3 kuukauden, mutta useimmiten 1 vuoden ajan. Hypomagnesemian vakavia ilmentymiä, kuten väsymystä, tetaniaa, äkillistä sekavuutta, kouristuskohtauksia, huimausta ja

kammioarytmiaa, voi esiintyä, mutta ne saattavat alkaa hiipien ja jäädä aluksi huomaamatta. Hypomagneemia saattaa aiheuttaa hypokalsemian ja/tai hypokalemian (ks. kohta 4.8). Hypomagneemia (ja siihen liittyvä hypokalsemia ja/tai hypokalemia) korjautui useimmilla potilailla magnesiumin annon ja protonipumpun estäjähoidon lopettamisen jälkeen. Magnesiumpitoisuuden mittaamista ennen protonipumpun estäjähoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana on harkittava, jos potilaan odotetaan saavan protonipumpun estäjähoitoa pitkään tai samanaikaisesti digoksiiniin tai muiden hypomagneemiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. diureettien) kanssa.

Luunmurtumat

Protonipumpun estäjät saattavat etenkin suurina annoksina ja pitkään (yli 1 vuoden ajan) käytettynä hieman lisätä lonkka-, ranne- ja selkärangan murtumien riskiä, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai muihin tunnettuihin riskitekijöihin yhdistettynä. Havainnointitutkimukset viittaavat siihen, että protonipumpun estäjät saattavat lisätä murtumien kokonaisriskiä 10–40 %:lla. Osa tästä riskin lisääntymisestä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Potilaita, joilla on osteoporoosin riski, on hoidettava voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti, ja potilaiden on saatava riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

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

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Pantoprazole Kalceks-hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (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.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden imeytymisen farmakokinetiikka on pH-riippuvaista

Voimakkaan ja pitkäkestoisen mahahapon eritystä estävän vaikutuksensa vuoksi pantopratsoli saattaa vähentää sellaisten suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymistä, joille hapan mahan pH-arvo on tärkeä hyötyosuutta lisäävä tekijä (esim. atsolisieniläkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli, ja muut lääkkeitä, kuten erlotinibi).

HIV-proteaaasin estäjät

Pantopratsolin samanaikaista käyttöä HIV-proteaaasin estäjien (kuten atatsanaviirin) kanssa ei suositella, sillä niiden imeytyminen on riippuvaista happamasta mahan pH-arvosta ja yhteiskäyttö vähentää niiden hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.4). Jos HIV-proteaaasin estäjien ja protonipumpun estäjän samanaikaista käyttöä ei voida välttää, huolellinen kliininen seuranta (esim. virustaakan seuraaminen) on suositeltavaa. Tällaisten potilaiden pantopratsoliannos ei saa ylittää 20 mg:aa vuorokaudessa. HIV-proteaaasin estäjien annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.

Kumariinantikoagulantit (fenprokumoni tai varfariini)

Pantopratsolin samanaikainen anto varfariinin tai fenprokumonin kanssa ei vaikuttanut varfariinin tai fenprokumonin farmakokinetiikkaan tai INR-arvoon. Potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa protonipumpun estäjillä ja varfariinilla tai fenprokumonilla, on kuitenkin yksittäisissä tapauksissa raportoitu INR-arvon nousua ja protrombiinijan pidentymistä. INR-arvon nousu ja

protrombiiniajan pidentyminen saattavat johtaa poikkeavaan verenvuotoon ja jopa kuolemaan. Potilaita, jotka saavat pantopratsolia yhdessä varfariinin tai fenprokumonin kanssa, saattaa olla tarpeen seurata INR-arvon nousun ja protrombiiniajan pidentymisen varalta.

Metotreksaatti

Protonipumpun estäjien ja suurten (esim. 300 mg:n) metotreksaattiannosten samanaikaisen käytön on raportoitu suurentaneen metotreksaattipitoisuutta joillakin potilailla. Pantopratsolihoidon tilapäistä keskeyttämistä voidaan siksi harkita potilaille, jotka saavat suuria metotreksaattiannoksia, esimerkiksi syövän tai psoriaasin hoidossa.

Muut yhteisvaikutustutkimukset

Suurin osa pantopratsolista metaboloituu maksassa sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän välityksellä. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19-välitteinen demetylaatio. Toinen metaboliareitti on CYP3A4-välitteinen hapettuminen.

Yhteisvaikutustutkimuksissa muiden näiden reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden – kuten karbamatsepiinin, diatsepaamin, glibenklamidin, nifedipiinin ja levonorgestreelia ja etinyyliestradiolia sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteiden – kanssa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutuksia pantopratsolin ja muiden saman entsyymijärjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden tai yhdisteiden kanssa ei voida poissulkea.

Tulokset useista yhteisvaikutustutkimuksista osoittavat, ettei pantopratsoli vaikuta sellaisten vaikuttavien aineiden metaboliaan, joiden metaboloituminen on CYP1A2-välitteistä (kuten kofeiini, teofylliini), CYP2C9-välitteistä (kuten piroksikaami, diklofenaakki, naprokseeni), CYP2D6-välitteistä (kuten metoprololi) tai CYP2E1-välitteistä (kuten etanoli), eikä digoksiinin p-glykoproteiiniin liittyvään imeytymiseen.

Yhteisvaikutuksia samanaikaisesti annettujen antasidien kanssa ei havaittu.

Yhteisvaikutustutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia pantopratsolin ja sen kanssa käytettävien antibioottien (klaritromysiinin, metronidatsolin ja amoksisilliinin) välillä.

CYP2C19:ää estävät tai indusoivat lääkevalmisteet

CYP2C19:n estäjät, kuten fluvoksamiini, saattavat lisätä systeemistä altistusta pantopratsolille.

Annoksen pienentämistä voidaan harkita potilaille, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa suurilla pantopratsoliannoksilla, tai joilla on maksan vajaatoiminta.

CYP2C19:n ja CYP3A4:n indusoidut, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat pienentää näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien protonipumpun estäjien pitoisuutta plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 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 pantopratsolin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet pantopratsolin erittyvän rintamaitoon. Pantopratsolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa, mutta erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi on päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko/keskeytetäänkö pantopratsolihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja pantopratsolihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei 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 huimausta ja näköhäiriötä, saattaa kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla niitä esiintyy, ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Noim 5 %:lla potilaista voidaan odottaa esiintyvän lääkehaittavaikutuksia.

Pantopratsolin käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA-yleisyyssuokittain. Yleisyyssuokat ovat: 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).

Koska markkinoille tulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei ole ollut mahdollista määrittää, ne on lueteltu yleisyyssuokassa ”tuntematon”.

Haittavaikutukset on kussakin yleisyyssuokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyys 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, lipidipitoisuuksien nousu (triglyseridit, kolesteroli), painon muutokset		Hyponatremia, hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), hypokalsemia ⁽¹⁾ , hypokalemia ⁽¹⁾
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Masennus (tai sen pahentuminen)	Ajan ja paikan tajun hämärtyminen (tai sen pahentuminen)	Aistiharhat, sekavuus (etenkin näille alttiilla potilailla, tai näiden oireiden pahentuminen)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuhäiriöt		Parestesia
Silmät			Näköhäiriöt / näön hämärtyminen		

Yleisyys Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi/oksentelu, vatsan pullistuminen ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja epämiellyttävät tunteet vatsassa			Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen nousu (transaminaasit, GGT)	Bilirubiiniarvon nousu		Maksasoluvaurio, ikterus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma/eksanteema/eruptio, kutina	Nokkosihottuma, angioedeema		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, erythema multiforme, valoyliherkkyys, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkka-, rante- tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihaskouristukset ⁽²⁾
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaalinen nefriitti (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan tromboflebiitti	Voimattomuus, väsymys ja yleinen huonovointisuus	Ruumiinlämmön nousu, perifeerinen turvotus		

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

(2) Elektrolyytihäiriön aiheuttamat lihaskouristukset

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 ihmisellä.

Systeeminen altistus enimmillään 240 mg:n annoksella 2 minuutin kestoisena injektiona laskimoon oli hyvin siedetty. Koska pantopratsoli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, se ei ole helposti dialysoitavissa.

Mikäli yliannostus aiheuttaa kliinisiä myrkytysoireita, potilaalle on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Spesifisiä hoitosuosituksia ei voida antaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Pantopratsoli muuntuu aktiiviseksi muodokseen parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä, eli suolahapon muodostuksen viimeistä vaihetta mahalaukussa. Estovaikutus on annosriippuvainen, ja se kohdistuu sekä perus- että stimuloituun haponeritykseen. Useimmat potilaat ovat oireettomia 2 viikon kuluessa. Kuten muutkin protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat, pantopratsoli vähentää mahalaukun happamuutta ja lisää siten 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. Pantopratsolin vaikutus on sama riippumatta siitä, annetaanko sitä suun kautta vai laskimoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastopitoisuutta. Lyhytaikaisessa käytössä pitoisuus ei useimmissa tapauksissa ylitä viitealueen ylärajaa. Pitkäaikaisessa hoidossa gastriinipitoisuus useimmiten kaksinkertaistuu. Liiallista suurenemista esiintyy kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena pienellä osalla pitkäkestoista hoitoa saavista potilaista mahalaukun spesifisten endokriinisten solujen (enterokromaffiinisolujen kaltaisten eli ECL-solujen) määrä suurenee hieman tai kohtalaisesti (yksinkertaisesta adenomatoidiseen hyperplasiaan). Tähänastisten tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittua karsinoidiesiasteiden (epätyypillinen hyperplasia) tai mahalaukun karsinoidien muodostumista ei kuitenkaan ole havaittu ihmisellä.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös kromograniini A:n (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

Kerta-annoksen ja toistuvien annosten farmakokinetiikka eivät eroa toisistaan. Annosvälillä 10–80 mg pantopratsolin kinetiikka plasmassa on lineaarista sekä suun kautta annon että laskimoon 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-välitteinen demetylaatio ja sen jälkeinen sulfaatin kanssa konjugoituminen. Toinen metaboliareitti on CYP3A4-välitteinen hapettuminen.

Eliminaatio

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

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 80 %). Jäljellä oleva osa erittyy ulosteeseen. Päämetaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on desmetyylipantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole merkittävästi pidempi kuin pantopratsolilla.

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:lla ihmisistä eurooppalaisessa väestössä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (hitaat metaboloijat). Näillä henkilöillä pantopratsolin metabolia on todennäköisesti pääasiassa CYP3A4-välitteistä. Pantopratsolin 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 6 kertaa suurempi hitailla metaboloijilla kuin tutkittavilla, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeilla metaboloijilla). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli noin 60 % suurempi. Nämä löydökset eivät vaikuta pantopratsolin annostukseen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei tarvitse pienentää, kun pantopratsolia annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (myös dialyysipotilaat). Kuten terveillä tutkittavilla, pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt näillä potilailla. Vain hyvin pieniä määriä pantopratsolia poistuu dialyysissä. Vaikka päämetaboliitin puoliintumisaika on kohtalaisesti pidentynyt (2–3 tuntia), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kumuloidu.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikka maksakirroosipotilaiden (Child-Pugh-luokat A ja B) puoliintumisaika piteni 7–9 tuntiin ja AUC-arvo 5–7 kertaa suurempi kuin terveillä tutkittavilla, enimmäispitoisuus seerumissa oli vain 1,5 kertaa suurempi.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden tutkittavien AUC- ja C_{max} -arvot olivat hieman suuremmat kuin nuoremmilla tutkittavilla, mutta ei kliinisesti merkittävässä määrin.

Pediatriset potilaat

Iällä tai painolla ei havaittu merkittävää vaikutusta pantopratsolin puhdistumaan, kun 2–16-vuotiaille lapsille annettiin pantopratsolia 0,8 mg/kg:n tai 1,6 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon. AUC ja jakautumistilavuus vastasivat aikuisten arvoja.

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 neuroendokriinisia kasvaimia. Lisäksi rotilla havaittiin mahalaukun etuosan levyepiteelipapilloomia. Mekanismia, jolla substituoidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio rottien voimakkaasti suurentuneille seerumin gastriniipitoisuuksille pitkäaikaisessa suuriannoksisessa hoidossa. Jyrsijöillä tehdyissä kaksivuotisissa tutkimuksissa rotilla ja naarashiirillä havaittiin maksakasvainten määrän lisääntymistä, minkä tulkittiin johtuvan siitä, että pantopratsoli metaboloituu suuressa määrin maksassa.

Suurinta annosta (200 mg/kg) saaneilla rotilla havaittiin kilpirauhasen neoplastisten muutosten lievää lisääntymistä. Näiden kasvainten esiintyminen liittyy pantopratsolin aiheuttamiin muutoksiin tyroksiinin hajoamisessa rotan maksassa. Koska ihmisen hoitoannos on pieni, ei kilpirauhasen kohdistuvia haittavaikutuksia ole odotettavissa.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa, jossa arvioitiin luuston kehitystä, havaittiin merkkejä toksisuudesta jälkeläisillä (kuolleisuutta, keskipainon laskua sekä keskimääräisen painonnousun ja luuston kasvun vähenemistä), kun rottien altistus (C_{max}) oli noin kaksinkertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen. Lääkkeettömän palautumisjakson loppuun mennessä luustoparametrit olivat samankaltaisia kaikissa ryhmissä, ja myös painon suhteen oli havaittavissa korjautumista. Kuolleisuuden lisääntymistä on raportoitu vain vieroittamattomilla, enintään 21 vuorokauden ikäisillä rotanpoikasilla. Tämän iän arvioidaan vastaavan enintään 2 vuoden ikää ihmisellä. Havainnon merkitys pediatristen potilaiden kannalta on epäselvä. Pienin tässä tutkimuksessa käytetty annos oli 5 mg/kg. Aiemmassa rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin hieman pienempiä annoksia, haittavaikutuksia ei havaittu annoksella 3 mg/kg.

Tutkimuksissa ei havaittu näyttöä hedelmällisyyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista.

Istukan läpäisyä tutkittiin rotilla, ja sen havaittiin lisääntyvän tiineyden edetessä. Tämän seurauksena pantopratsolin pitoisuus sikiössä suureni juuri ennen syntymää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Mannitoli (E 421)
Natriumhydroksidi (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

2 vuotta

Kestoaika käyttökuntoon saattamisen tai käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen
Valmiste on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ja 25 °C:ssa 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella käyttökuntoon saattamisen tai käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ja 12 tunnin ajan 25 °C:ssa 0,9-prosentisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella käyttökuntoon saattamisen ja 5-prosentisella (50 mg/ml) glukoosiliuoksella laimentamisen jälkeen.

Mikrobiologisista syistä valmistettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen tai käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jauhe on pakattu kirkasta, tyyppin I lasia oleviin 10 ml:n injektiopulloihin. Injektiopullot on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja sinetöity alumiini-polypropeenirepäisysinetillä. Injektiopullot on ulkopakkauksen sisällä.

Pakkauskoot: 1, 5, 10 tai 50 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Valmiste saatetaan käyttökuntoon ruiskuttamalla 10 millilitraa 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta jauhetta sisältävään injektiopulloon. Käyttökuntoon saatettu liuos voidaan antaa joko suoraan tai sen jälkeen, kun se on sekoitettu 100 millilitraan 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista (50 mg/ml) glukoosiliuosta.

Valmistettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatettu valmiste on kirkas, kellertävä liuos. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Puh: +371 67083320
Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 40329

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.06.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazole Kalceks 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).
Vit eller nästan vit enhetlig porös kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol är indicerat för användning hos vuxna för:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska administreras av vårdpersonal under lämplig medicinsk övervakning.

Intravenös administrering av pantoprazol rekommenderas endast då oral användning inte är möjlig. Det finns tillgängliga data om intravenös användning i upp till 7 dagar. Så snart oral behandling är möjlig ska intravenös behandling med pantoprazol sättas ut och 40 mg pantoprazol ges oralt istället.

Dosering

Ventrikel- och duodenalsår, refluxesofagit

Rekommenderad dos är 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 är den rekommenderade initialdosen 80 mg pantoprazol dagligen. Därefter kan dosen justeras i enlighet med resultaten från mätningar av magsyrautsöndringen. Vid doser över 80 mg ska dosen delas och ges två gånger 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 pantoprazol tillräcklig för att minska syrasekretionen till under målvärdet (< 10mEq/h) inom en timme.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 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 intravenös pantoprazol till barn under 18 år har inte fastställts. Detta läkemedel rekommenderas därför inte till barn under 18 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2. Ingen dosrekommendation kan dock fastställas baserat på dessa data.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Detta läkemedel ska beredas eller beredas och spädas före användning. Det ska administreras intravenöst under en period på 2-15 minuter.

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

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

Symtomatiskt svar på behandling med pantoprazol kan dölja symtom på gastrisk malignitet och fördröja diagnos. Vid alarmerande symtom (t.ex. påtaglig oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes, anemi eller melena) samt vid misstänkt eller påvisat magsår ska malignitet uteslutas.

Ytterligare undersökningar ska övervägas om symtomen kvarstår trots lämplig behandling.

Nedsatt leverfunktion

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

Samadministrering av HIV-proteashämmare

Samtidig användning av pantoprazol och HIV-proteashämmare (t.ex. atazanavir), vars absorption är beroende av ett lågt ventrikel-pH, rekommenderas inte på grund av en signifikant reduktion av dess biotillgänglighet (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Behandling med pantoprazol kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *Salmonella*, *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom pantoprazol under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi, såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytm kan förekomma, men symtomen kan 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) förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör vårdpersonalen överväga att mäta magnesiumnivåerna innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och att följa dessa 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 erytematosus (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 Kalceks. 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 Kalceks 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.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionsfarmakokinetik

På grund av pantoprazols omfattande och långvariga hämning av magsyrasekretionen kan pantoprazol minska absorptionen av läkemedel för vilka ett lågt pH-värde i magsäcken är en viktig faktor för oral biotillgänglighet (t.ex. vissa antifungorala medel såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib).

HIV-proteashämmare

Samtidig användning av pantoprazol och HIV-proteashämmare (t.ex. atazanavir), vars absorption är beroende av ett lågt pH-värde i magsäcken, rekommenderas inte på grund av den signifikanta reduceringen av biotillgängligheten (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 samtidigt behandlats 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 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 cancer eller psoriasis behandling, kan ett tillfälligt uppehåll i pantoprazolbehandlingen behöva övervägas.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras i hög grad i levern via cytokrom P450-enzymssystemet. Metaboliseringen sker huvudsakligen via demetylering medelst CYP2C19. Andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation medelst 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 piroxicam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom etanol) eller påverkar p-glykoproteinrelaterad absorption av digoxin.

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

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

Läkemedel som inhiberar eller inducerar CYP2C19

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster-/neonatal toxicitet av pantoprazol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av pantoprazol under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om huruvida pantoprazol utsöndras i bröstmjolk, men det har rapporterats att pantoprazol går över i human bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Därför bör ett beslut om att avbryta amning eller att avbryta/avstå från pantoprazolbehandling fattas med hänsyn till fördelarna med amning för barnet och fördelarna med pantoprazolbehandling för kvinnan.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga tecken på nedsatt fertilitet efter administrering av pantoprazol (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 synrubbingar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som drabbas av detta ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar.

Tabellen nedan anger biverkningar som rapporterats med pantoprazol, rangordnade enligt MedDRA frekvensklassificering enligt följande: 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).

De biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion är det inte möjligt att beräkna biverkningsfrekvensen på och de är därför klassificerade som "ingen känd frekvens".

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni; Leukopeni; Pancytopeni	
Immunsystem-sjukdomar			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi, ökad lipidnivå (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)	Hallucinationer; Förvirring (i synnerhet hos predisponerade patienter, liksom förvärrade symtom i de fall tillståndet redan föreligger)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk; Yrsel	Smakförändringar		Parestesi
Ögon			Synrubbingar/ dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré; Illamående / kräkningar; Uppkördhet och gasbildning; Förstoppning; Muntorrhet; Smärtor och obehag i buken			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym (transaminaser, γ -GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatozellulär skada; Ikterus; Hepatozellulär svikt
Sjukdomar i hud		Utslag / exantem	Urtikaria;		Stevens-Johnsons

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
och subkutan vävnad		/eruption; Klåda	Angioödem		syndrom; Lyells syndrom; Erytema multiforme; Ljuskänslighet; Subakut kutan lupus erytematosus (se avsnitt 4.4); Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfraktur (se avsnitt 4.4)	Artralgi; Myalgi		Muskelspasmer ⁽²⁾
Njurar- och urinvägssjukdoma					Interstitiell nefrit (med möjlig utveckling till njursvikt)
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			Gynekomasti		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	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

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 en 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: Läkemedel för syrelaterade störningar, protonpumpshämmare,

ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

Pantoprazol är en substituerad benzimidazol som hämmar utsöndringen 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 oralt eller intravenöst.

Farmakodynamisk effekt

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan extrema öknings i gastrinvärden är sällsynta. En lätt till måttlig ökning av antalet specifika endokrina (ECL) celler i magsäcken har observerats i sällsynta fall under långtidsbehandling (okomplicerad till adenomatoid hyperplasi). Inga fall med bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller karcinoida celler har rapporterats i humana studier hittills, till skillnad från erfarenheten från djurstudier (se avsnitt 5.3).

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

Generell farmakokinetik

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

Distribution

Pantoprazols proteinbindningsgrad i plasma är omkring 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg.

Metabolism

Pantoprazol metaboliseras nästan uteslutande i levern. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är demetylering av CYP2C19 med påföljande sulfatkonjugering och andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation av CYP3A4.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Långsamma metaboliserare

Ungefär 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett funktionellt CYP2C19-enzym (långsamma metaboliserare). Hos dessa individer katalyseras troligen metabolismen av pantoprazol till största delen av CYP3A4. Efter en engångsdos av 40 mg pantoprazol var medelytan under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) i genomsnitt 6 gånger större hos långsamma metaboliserare än hos individer med ett funktionellt CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Medelvärdet av de maximala plasmakoncentrationerna ökade med ca 60 %. Dessa observationer påverkar inte doseringen av pantoprazol.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosreduktion rekommenderas inte när 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 trots allt snabb och någon ackumulering sker inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Efter administrering av intravenösa engångsdoser på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol till barn i åldrarna 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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet vid upprepad dos och genotoxicitet 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 de tvååriga studierna hos gnagare observerades ett ökat antal levertumörer hos råttor och möss av honkön. Detta anses bero på att pantoprazol i så hög grad metaboliserar i levern.

En liten ökning av neoplastiska förändringar observerades i sköldkörteln 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 människa är låg förväntas inga skadliga effekter på sköldkörteln.

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 hos människa. I slutet av återhämtningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvikten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämtningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos råttungar före avvänjning (upp till 21 dygns ålder), vilket uppskattas motsvara barn upp till 2 års ålder. Relevansen av detta fynd avseende 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.

Undersökningar har inte visat några negativa effekter på fertilitet eller någon teratogenicitet.

Penetration av placentan undersöktes hos råttor och visade sig öka med framskriden dräktighet. Som ett resultat ökar koncentrationen av pantoprazol i fostret strax före partus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Mannitol (E 421)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter beredning eller beredning och spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2 till 8 °C och vid 25 °C efter beredning, eller beredning och spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2 till 8 °C och i 12 timmar vid 25 °C efter beredning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och spädning med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska färdigberedd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredningen/spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret är fyllt i 10 ml klara, färglösa injektionsflaskor av glas typ I. Injektionsflaskorna är förslutna med bromobutylgummiproppar och förseglade med ett snäpplock av aluminium/polypropen. Injektionsflaskorna är placerade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10 eller 50 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

En bruksfärdig lösning bereds genom att injicera 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i injektionsflaskan som innehåller pulvret. Den beredda lösningen kan administreras direkt eller efter att den blandats med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Den beredda lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Produktens utseende efter beredning är en klar gulaktig lösning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn.: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 40329

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.06.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.06.2023