

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazol Actavis 20 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 20 mg pantopratsolia (natriumseskvihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Soikea, kaksoiskupera, vaaleankeltainen enterotabletti

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pantoprazol Actavis on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten

- oireellisen gastroesofageaalisen refluksitautin hoitoon.
- refluksiesofagiitin pitkäaikaishoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn.

Pantoprazol Actavis on tarkoitettu aikuisten

- ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavaumien estoon riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-hoitoa (katso kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille

Oireellinen gastroesofageaalinen refluksitauti

Suosittelun annos suun kautta on yksi Pantoprazol Actavis 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa. Oireet lievittyvät yleensä 2–4 viikossa. Jos tämä ei riitä, oireet lievittyvät tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa. Oireiden lievittymisen jälkeen uusiutuvat oireet saadaan hallintaan ottamalla tarpeen mukaan 20 mg (eli yhden tabletin) kerran vuorokaudessa. Jos oireet eivät pysy tyydyttävällä tavalla hallinnassa käyttämällä lääkettä tarvittaessa, voidaan harkita siirtymistä jatkuvaan hoitoon.

Refluksiesofagiitin pitkäaikaishoito ja uusiutumisen ehkäisy

Pitkäaikaishoidossa ylläpitoannokseksi suositellaan yhtä Pantoprazol Actavis 20 mg -tablettia kerran vuorokaudessa. Jos sairaus uusiutuu, annos suurennetaan 40 mg:aan pantopratsolia kerran

vuorokaudessa. Tällöin voidaan käyttää Pantoprazol Actavis 40 mg enterotabletteja. Kun sairauden uusiutuminen on hoidettu, voidaan annos pienentää uudelleen 20 mg:aan pantopratsolia.

Aikuiset

Ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavaumien esto riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-hoitoa

Suosittelu annos suun kautta on yksi Pantoprazol Actavis 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoimintaa

Pantopratsolin 20 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Pantoprazol Actavis -valmisteen käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä tiedot lääkkeen käytön turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ovat rajalliset (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletteja ei saa pureskella tai murskata. Tabletit niellään kokonaisina tunti ennen ateriala veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bensimidatsoleille 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 pantopratsolihoidon aikana, varsinkin pitkään jatkuvan hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot suurenevät, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa

Pantoprazol Actavis 20 mg -valmistetta tulisi käyttää NSAID-lääkkeiden aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estoon vain siinä tapauksessa, että potilas tarvitsee jatkuvaa NSAID-hoitoa ja maha-suolikanavan komplikaatioiden riski on suurentunut.

Suurentunutta riskiä tulisi arvioida yksilöllisten riskitekijöiden perusteella. Näitä ovat mm. korkea ikä (yli 65 vuotta), aiempi maha- tai pohjukaissuolihäiriö tai verenvuoto maha-suolikanavan alkuosassa.

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, 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-proteasiin estäjien kanssa

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

Vaikutus B₁₂-vitamiinin imeytymiseen

Kuten kaikki mahahapon muodostusta estävät lääkkeet, myös pantopratsoli saattaa vähentää B₁₂-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon, kun potilaan elimistön B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai kun potilaalla on riskitekijöitä, jotka voivat vähentää B₁₂-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 infektiot

Pantopratsolihoito saattaa suurentaa ruoansulatuskanavan bakteeritulehdusten riskiä hieman (esim. *Salmonella* ja *Campylobacter* sekä *C. difficile*).

Hypomagnesemia

Vaikavaa 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 kammioperäisiä 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 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 lääkkeitä (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 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 valmisteen Pantoprazol Actavis 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 Pantoprazol Actavis -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, 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 on suuresti riippuvainen mahan pH:sta. Näitä ovat esim. jotkut atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

HIV-proteaaasin estäjät

Pantopratsolin ja mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaaasin estäjien (esim. atatsanaviiri) samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö heikentää näiden HIV-lääkkeiden hyötyosuutta huomattavasti (ks. kohta 4.4).

Jos HIV-proteaaasin estäjän ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, suositellaan potilaan tilan huolellista kliinistä seurantaa (esim. viruskuorma). Pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa. HIV-proteaaasin estäjän annosta on mahdollisesti säädettävä.

Kumariinantikoagulantit (fenprokumoni tai varfariini)

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

Metotreksaatti

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

Muut yhteisvaikutustutkimukset

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

Yhteisvaikutustutkimuksissa muiden samojen reittien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten 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 yhdistelmähoidossa 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 (300–1 000 raskaudesta) pantopratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, sikiö- tai neonataalitoksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi pantopratsolin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on havaittu pantsopratsolin erittymistä rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoa pantsopratsolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Vastasyntyneeseen/imeväisikäiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi päätöksessä imetyksen lopettamisesta tai pantsopratsolihoitoon lopettamisesta tai siitä pidättäytymisestä olisi huomioitava sekä imetyksen hyöty lapselle, että pantsopratsolihoitoon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pantsopratsolilla 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.

Alla olevassa taulukossa luetellaan pantsopratsolin 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 ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). 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. Pantsopratsolin aiheuttamat haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Esiintymis- tiheys	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Elinluokka					
Veri ja imukudos			Agranulo- sytosi	Trombosyto- penia, leukopenia, pansytopenia	

Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemia ja rasvarvojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		Hyponatremia, hypomagnesemia (ks.kohta 4.4) kypokalsemia ⁽¹⁾ , hypokalemia ⁽¹⁾
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Masennus (ja sen paheneminen)	Desorientaatio (ja sen paheneminen)	Hallusinaatiot, sekavuus (erityisesti altistuneilla potilailla, sekä näiden oireiden paheneminen siinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuhäiriöt		Parestesia
Silmät			Näköhäiriöt / näön hämärtyminen		
Ruuansulatus-elimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja -vaivat			Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen suureneminen (transaminaasit, γ -GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasoluvauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma/ eksanteema/ iho-oireiden	Urtikaria, angioedeema		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin

		puhkeaminen, kutina			oireyhtymä, erythema multiforme, valoyliherkkyys, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks.kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihasten kouristus ⁽²⁾
Munuaiset ja virtsatiet					Tubulointersti- aalinen munuaistulehdus (TIN) (joka saattaa edetä munuaisten vajaatoimintaan asti)
Sukupuolieli-met ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkous, voimatto- muus ja huonovointi- suus	Ruumiinläm- mön kohoaminen, ääreisturvotus		

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

(2) Elektrolyyttihäiriöistä aiheutuvat lihaskouristukset

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle. Systeemisessä 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 lisää siten gastriniin määrää suhteessa happamuuden vähentymiseen. Gastriniin määrän lisääntyminen on korjautuvaa. Koska pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solureseptoritasoon nähden, se voi estää suolahapon eritystä riippumatta muiden aineiden (asetyylikoliini, histamiini, gastrini) aiheuttamasta stimulaatiosta. Vaikutus on sama sekä suun kautta otetulla, että laskimoon annetulla valmisteella.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pantopratsoli suurentaa gastriniin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmissa tapauksissa ylitä normaalia ylärajaa. Pitkäaikaisen hoidon aikana gastrinitasot useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurenevät 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 estäjä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin

CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pantopratsoli imeytyy nopeasti ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan jo yhden suun kautta otettavan 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Enimmäispitoisuus seerumissa, noin 1-1,5 µg/ml, saavutetaan keskimäärin noin 2,0 - 2,5 tunnin kuluttua. Nämä arvot pysyvät muuttumattomina myös toistuvassa annostelussa.

Farmakokinetiikka ei vaihtele kerta-annoksen tai toistuvan annoksen 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. Samanaikainen 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; muihin metaboliareitteihin sisältyy 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.

Erytispotilasryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:lla 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 tuntia), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kerry elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka maksakirroosipotilaiden (Child-luokat A ja B) puoliintumisajat pitenevät 3–6 tuntiin ja AUC-arvot suurenevät kertoimella 3–5, enimmäispitoisuus seerumissa suureni vain vähän, kertoimella 1,3, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Iäkkäät

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

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

Rotilla tehdyissä kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa löydettiin neuroendokriinisiä kasvaimia. 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 gastriinipitoisuuksille, joita rotilla kehittyy pitkäaikaisen, suuriannoksisen hoidon aikana.

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

Kilpirauhasen neoplastisten muutosten havaittiin lisääntyneen hieman suurinta annosta (200 mg/kg) 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 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:

Mannitoli

Natriumkarbonaatti

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Butyloitu metakrylaattikopolymeeri, emäksinen (Eudragit E PO)

Kalsiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Makrogoli 400

Natriumlauryylisulfaatti

Enteropäällyste:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeridispersio

Propyleeniglykoli

Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Purkki: Säilytä alle 30 °C.

Läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

HDPE-pakkaus, jossa PP-korkki ja kuivain

Alumiini/a lumiini-läpipainopakkaus

Pakkaus koot.

Läpipainopakkaus: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tai 10x14 (sairaalapakkaus) tablettia
HDPE-pullo: 30, 100, 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjordur
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23215

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.5.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.9.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Actavis 20 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 20 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Elliptisk, bikonvex, ljusgul enterotablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol Actavis är avsett för vuxna och ungdomar som fyllt minst 12 år

- för behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom.
- för långtidsbehandling och förebyggande av recidiv av refluxesofagit.

Pantoprazol Actavis är avsett för vuxna

- som förebyggande mot ventrikel- och duodenalsår orsakade av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) hos patienter som tillhör någon riskgrupp och som behöver fortgående behandling med NSAID (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar som fyllt minst 12 år

Symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Den rekommenderade perorala dosen är en 20 mg tablett Pantoprazol Actavis en gång dagligen. Symtomen lindras i allmänhet inom 2–4 veckor. Om denna period inte räcker till, lindras symtomen vanligen under de följande 4 veckorna. Vid återkommande symtom efter symtomlindrande behandling, kan symtomen fås under kontroll med 20 mg pantoprazol (d.v.s, en tablett) en gång dagligen vid behov. Om symtomen inte hålls under tillfredsställande kontroll med behovenlig dosering, kan en övergång till fortgående medicinering övervägas.

Långtidsbehandling och förebyggande av recidiv av refluxesofagit

Vid långtidsbehandling rekommenderas en underhållsdos på en enterotablett Pantoprazol Actavis 20 mg dagligen. Vid återfall kan dosen ökas till 40 mg pantoprazol dagligen. För detta ändamål

kan Pantoprazol Actavis 40 mg enterotabletter utnyttjas. Efter utläkning av återfallet kan dosen åter reduceras till 20 mg pantoprazol.

Vuxna

Förebyggande behandling mot ventrikel- och duodenalsår orsakade av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) hos patienter som tillhör någon riskgrupp och som behöver fortlöpande behandling med icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel

Rekommenderad dos är en tablett Pantoprazol Actavis 20 mg dagligen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol bör inte överskridas hos patienter som lider av gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

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).

Pediatrisk population

Pantoprazol Actavis rekommenderas inte till barn under 12 år p.g.a. begränsade data avseende säkerhet och effekt för denna åldersgrupp (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna får inte krossas eller tuggas på. Varje tablett ska sväljas hel, en timme före måltid och tillsammans med vatten.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör leverenzymerna följas regelbundet under behandlingen med pantoprazol, och särskilt vid fall av långtidsbehandling. Vid stegring av leverenzymvärdena bör behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Vid samtidig behandling med NSAID-läkemedel

Användningen av Pantoprazol Actavis 20 mg i profylaktiskt syfte mot ventrikel- och duodenalsår förknippade med icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) ska begränsas till patienter som behöver fortsatt NSAID-behandling och som löper ökad risk att utveckla gastrointestinala komplikationer.

Den ökade risken ska utredas med avseende på de individuella riskfaktorerna, som t.ex. en hög ålder (> 65 år), anamnes på ventrikel- eller duodenalsår eller övre gastrointestinalblödning.

Gastrisk malignitet

Den symtomlindrande behandlingen med pantoprazol kan dölja symtom på gastrisk malignitet och fördröja en 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.

Patienter, vars symtom inte lindras trots adekvat behandling, ska utredas vidare.

Samtidig behandling med HIV-proteashämmare

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

Inverkan på absorptionen av vitamin B₁₂

Liksom övriga syraproduktionshämmande läkemedel, kan pantoprazol minska absorptionen av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) p.g.a. hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med reducerade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B₁₂-absorption, eller om kliniska symtom som tyder på detta uppkommer.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling, och särskilt då behandlingstiden överstiger ett år, ska patienten följas upp regelbundet.

Gastrointestinala, bakteriella infektioner

En behandling med pantoprazol kan leda till en något ökad risk för bakteriella gastrointestinala infektioner (t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C. difficile*).

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare (PPI) (som t.ex. pantoprazol) i minst tre månader, och i de flesta fall i ett års tid. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom trötthet, förvirring, tetani, kramper, yrsel och ventrikulära arytmier 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) förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmaren.

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 innan behandlingen med protonpumpshämmare påbörjas samt uppföljning under behandlingen övervägas.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare (PPI), 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. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10–40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ha ett adekvat intag av vitamin D och kalcium.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, och särskilt om de uppstår på solexponerade hudområden och åtföljs av artralgi, ska patienten uppsöka vård snarast och läkaren överväga en utsättning av Pantoprazol Actavis. SCLE efter tidigare behandling med någon protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Interferens med laboratorietester

En ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska en behandling med Pantoprazol Actavis avbrytas minst fem dagar före en CgA-mätning (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 protonpumpshämmaren avbröts.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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 sådana läkemedel vars biotillgänglighet är beroende av magsäckens pH-värde, såsom t.ex. vissa svampläkemedel av azoltyp, som ketokonazol, itraconazol, posakonazol, och andra läkemedel, såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

En samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ett surt pH i ventrikeln (t.ex. atazanavir) rekommenderas inte på grund av en signifikant reducering av biotillgängligheten av dessa proteashämmare (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 får inte överskrida 20 mg per dag. Dosen av HIV-proteashämmare kan behöva justeras.

Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

En samtidig behandling med pantoprazol och warfarin eller fenprokumon påverkade inte farmakokinetiken hos warfarin eller fenprokumon, eller INR-värdet (International Normalised Ratio). En ökning av INR-värdet och protrombintiden har dock rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med PPI och warfarin eller fenprokumon. En ökning av INR-värdet och protrombintiden 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 protrombintid.

Metotrexat

Ett samtidigt bruk av höga doser metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats öka metotrexatnivåerna hos vissa patienter. Vid bruk av stora doser metotrexat (t.ex. i samband med behandling av cancer och psoriasis) ska därför ett eventuellt tillfälligt utsättande av behandlingen med pantoprazol övervägas.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras i stor utsträckning i levern via cytokrom P450-enzymssystemet. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är demetylering via CYP2C19 och andra metaboliseringsvägar, inklusive oxidation via CYP3A4.

Interaktionsstudier med andra läkemedel som också metaboliseras via samma vägar, såsom karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin och orala antikonceptionsmedel med levonorgestrel och etinylestradiol, har inte påvisat några kliniskt signifikanta interaktioner.

En risk för eventuella interaktioner mellan pantoprazol och andra läkemedelspreparat eller -substanser som metaboliseras via samma enzymssystem kan inte uteslutas.

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) eller CYP2E1 (t.ex. etanol), eller att det 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 antibiotika som används vid kombinationsbehandling (klaritromycin, metronidazol, amoxicillin) har också utförts. I dessa framkom inga kliniskt relevanta interaktioner.

Läkemedel som inhiberar eller inducerar CYP2C19

Hämmare av enzymet CYP2C19, t.ex. fluvoxamin, kan möjligen öka den systemiska exponeringen för pantoprazol. En dosreducering kan övervägas för patienter som står på långtidsbehandling med pantoprazol samt för patienter med nedsatt leverfunktion.

Medel som inducerar enzymerna CYP2C19 och CYP3A4, t.ex. rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), kan reducera koncentrationen av sådana protonpumpshämmare i plasma som metaboliseras via dessa enzymer.

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 på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas ett undvikande av användning av pantoprazol under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjölk. Det finns inte tillräckligt med information om utsöndringen av pantoprazol i human bröstmjölk, men sådan utsöndring 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 pantoprazol efter att man tagit hänsyn till såväl fördelen med amning för barnet som fördelen med behandlingen 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). Under sådana omständigheter ska 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 de biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen är det inte alltid möjligt att beräkna biverkningsfrekvensen, och de är därför klassificerade som ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar orsakade av pantoprazol i kliniska studier och rapporterade i samband med bruk efter marknadsintroduktion.

Frekvens \ Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och ökade blodfettvärden (triglycerider, kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesium (se avsnitt 4.4), hypokalcemi ⁽¹⁾ , hypokalemi ⁽¹⁾

Psykiska störningar		Sömnrubbningar	Depression (och förvärrad depression)	Desorientering (och förvärrad desorientering)	Hallucinationer, förvirring (särskilt hos predisponerade patienter; samt förvärrade symtom hos patienter som har dessa symtom sedan tidigare)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Smakrubbningar		Parestesier
Ögon			Synstörningar / dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörte-polyper (godartade)	Diarré, illamående / kräkningar, svullen och utspänd buk, förstoppning, muntorrhet, buksmärter och magbesvär			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Ökade leverenzym (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulära skador, gulsot, hepatocellulär insufficiens
Hud och subkutan vävnad		Utslag / exantem / hudsymtom, pruritus	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, <i>erythema multiforme</i> , ljusöverkänslighet, subakut <i>lupus erythematosus</i> (se avsnitt 4.4), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletal a systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelkramper ⁽²⁾
Njurar och urinvägar					Tubulointerstiell nefrit (TIN) (vilket kan leda till njurinsufficiens)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Svaghetskänsla, kraftlöshet och sjukdomskänsla	Höjd kroppstemperatur, perifert ödem		

- (1) Hypokalcemi och/eller hypokalemi kan vara relaterade till förekomsten av hypomagneseми (se avsnitt 4.4)
- (2) Muskelkramper till följd av elektrolytrubbningar

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa. Doser på ända upp till 240 mg pantoprazol har administrerats intravenöst under 2 minuter och tolererats väl.

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

Vid fall av överdosering med kliniska tecken på förgiftning kan inga rekommendationer ges utöver symtomlindring 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 en specifik blockering av protonpumpsaktiviteten 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 H_2 -receptorblockerare ger en behandling med pantoprazol en minskad surhetsgrad i magsäcken vilket leder till en ökning av gastrinmängden som står i proportion till sänkningen av surhetsgraden. 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.

Farmakodynamisk effekt

Fastevärdet för gastrin ökar under en pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger dessa värden sällan det övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas gastrinnivåerna som regel, medan alltför extrema ökningar i gastrinvärden dock är sällsynta (i enstaka fall). En lätt till måttlig ökning av antalet specifika endokrina (ECL) celler i magsäcken har observerats hos ett litet antal patienter under långtidsbehandling (okomplicerad till adenomatoid hyperplasi). Inga fall med bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller karcinoida celler i magsäcken har rapporterats i humana studier hittills, till skillnad från erfarenheten från djurstudier (se avsnitt 5.3).

Baserat på erfarenheten från djurstudier kan en inverkan på tyreoidfunktionen ej helt uteslutas om behandlingen pågår i mer än ett år.

Under behandling med syrasekretionshämmande läkemedel ökar gastrinhalten i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av den sänkta gastriska surhetsgraden. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar gällande neuroendokrina tumörer.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås redan efter en oral engångsdos på 20 mg. En maximal serumkoncentration på cirka 1 - 1,5 $\mu\text{g/ml}$ uppnås efter i medeltal 2 - 2,5 timmar och dessa värden förblir oförändrade vid upprepad dosering. Farmakokinetiken skiljer sig inte efter en engångsdos jämfört med upprepad administrering. Inom dosområdet 10 till 80 mg är kinetiken för pantoprazol i plasma linjär efter både peroral och intravenös administrering. Den absoluta biotillgängligheten för tablett har konstaterats vara ca 77 %. Ett samtidigt intag av föda påverkade inte AUC-värdet eller den maximala koncentrationen i serum; och således inte heller biotillgängligheten. Endast variabiliteten i lag-time (fördröjning av absorption) ökas av ett samtidigt födointag.

Distribution

Plasmaproteinbindningen för pantoprazol är ca 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg.

Metabolism

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

Eliminering

Den terminala halveringstiden är cirka 1 timme och clearance cirka 0,1 l/h/kg. Några få försökspersoner har uppvisat fördröjd eliminering. På grund av den specifika bindningen av pantoprazol till parietalcellernas protonpumpar, korrelerar läkemedlets halveringstid i eliminationsfasen inte med den mycket längre verkningstiden (hämning av syrasekretionen). Pantoprazols metaboliter elimineras huvudsakligen (ca 80 %) via njurarna och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetylpantoprazol som konjugerats med sulfat. Dess halveringstid (ca 1,5 timme) är inte mycket längre än för pantoprazol.

Särskilda patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Cirka 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa individer sker metabolismen av pantoprazol troligen främst genom katalysering av CYP3A4. Efter en engångsdos på 40 mg pantoprazol var medelytan under plasmakoncentrationskurvan ca 6 gånger större hos långsamma metaboliserare än hos individer med ett fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Medelvärdet av de maximala koncentrationerna i plasma ökade med ca 60 %. Dessa observationer påverkar inte doseringen av pantoprazol.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosreduktion krävs då pantoprazol ges till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska försökspersoner är halveringstiden kort. Endast en liten mängd pantoprazol dialyseras. Trots att huvudmetaboliten har en måttligt fördröjd halveringstid (2–3 timmar) är utsöndringen snabb, och någon ackumulering sker inte.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirrhos (klass A och B enligt Child) ökar halveringstiden till 3–6 timmar och AUC-värdena blir 3–5 gånger större än normalt. Trots detta ökade den maximala koncentrationen i serum endast med faktorn 1,3 jämfört med 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 perorala engångsdoser på 20 eller 40 mg pantoprazol till barn i åldern 5–16 år överensstämde AUC och C_{max} med motsvarande data för vuxna.

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

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

I tvååriga karcinogenicitetsstudier på råtta rapporterades neuroendokrina tumörer. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i främre magsäcken hos råtta. Mekanismen bakom uppkomsten 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 råtta vid långtidsbehandling med hög dos. I tvååriga studier på gnagare har ett ökat antal levertumörer observerats hos råttor och hommöss, vilket tolkats som ett resultat av pantoprazols snabba metabolism i levern.

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

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råtta i syfte att utvärdera benutvecklingen, observerades tecken på toxicitet hos avkomman (mortalitet, lägre genomsnittlig kroppsvikt, lägre genomsnittlig viktökning och reducerad bentillväxt) vid exponering (C_{max}) som uppgick till ungefär det dubbla jämfört med klinisk exponering för människa. I slutet av återhämtningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvikten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämtningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos rättungar före avvänjning (ålder upp till 21 dygn), vilket uppskattas motsvara barn upp till 2 års ålder. Relevansen av detta fynd för den pediatrika populationen är oklar. I en tidigare perinatal/postnatal studie på råtta, 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 tecken på negativa effekter på fertiliteten eller teratogena effekter.

Hos råtta sker en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet, vilket leder till ökade koncentrationer av pantoprazol hos fostren strax före partus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Mannitol

Natriumkarbonat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Butylerad metakrylatkopolymer, basisk (Eudragit E PO)

Kalciumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Makrogol 400
Natriumlaurilsulfat.

Enterodragering:

Metakrylsyra-etylakrylat-kopolymer dispersion
Propylenglykol
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tablettburk: Förvaras vid högst 30 °C.
Blister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning av HDPE med lock av PP och torkmedel.
Blisterförpackning av aluminium/aluminium.

Förpackningsstorlekar:
Blisterförpackningar på 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 och 10 x 14 (sjukhusförpackning)
tabletter.
HDPE.flaska: 30, 100, 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23215

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.11.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 3.5.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.9.2023