

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Sandoz 40 mg enterotabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En enterotablett innehåller 2 mikrogram av azofärgämnet nykockin (E124).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

En gul, oval filmdragerad tablett, cirka 11,7 x 6,0 mm.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol Sandoz är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre vid behandling av:

- refluxesofagit

Pantoprazol Sandoz är avsett för vuxna vid behandling av:

- i kombination med två lämpliga antibiotika vid eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med peptiska sår orsakade av denna mikroorganism.
- ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellison syndrom och andra tillstånd av patologisk hög syrasekretion

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

*Vuxna och ungdomar 12 år och äldre*

##### Behandling av refluxesofagit

En tablett Pantoprazol Sandoz 40 mg dagligen. I enstaka fall kan dosen behöva dubblas (två tabletter Pantoprazol Sandoz 40 mg dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. 4 veckors behandling krävs vanligtvis vid refluxesofagit. Om detta ej är tillräckligt uppnås vanligen utläkning efter ytterligare 4 veckor.

*Vuxna*

##### Eradikering av *H. pylori* i kombination med två lämpliga antibiotika

Hos patienter som är *H. pylori*-positiva med ventrikelsår eller duodenalsår ska eradikering av bakterien ske genom kombinationsterapi. Officiella lokala (nationella) riktlinjer avseende bakterieresistens och korrekt användning och förskrivning av antibakteriella läkemedel ska beaktas. Beroende på resistensmönster kan någon av följande kombinationer användas för eradikering av *H. pylori*:

- a) En tablett Pantoprazol Sandoz 40 mg två gånger dagligen  
+ 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen  
+ 500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- b) En tablett Pantoprazol Sandoz 40 mg två gånger dagligen  
+ 400-500 mg metronidazol två gånger dagligen (eller 500 mg tinidazol)  
+ 250-500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- c) En tablett Pantoprazol Sandoz 40 mg två gånger dagligen  
+ 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen  
+ 400-500 mg metronidazol två gånger dagligen (eller 500 mg tinidazol)

Vid kombinationsterapi för eradikering av *H. pylori* infektion ska den andra Pantoprazol Sandoz 40 mg enterotabletten tas en timme före kvällsmåltiden. Kombinationsterapin är vanligtvis avsedd för 7 dagar men kan förlängas till maximalt 2 veckor. Om ytterligare behandling med Pantoprazol Sandoz är indicerad för att säkerställa sår-läkning är det viktigt att dosrekommendationerna för duodenalsår och ventrikelsår följs.

Om kombinationsterapi inte är ett alternativ, t.ex. om patienten har testat negativt för *H. pylori*, gäller följande riktlinje för dosering av Pantoprazol Sandoz 40 mg i monoterapi:

#### Behandling av ventrikelsår

En tablett Pantoprazol Sandoz 40 mg dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (två tabletter Pantoprazol Sandoz 40 mg dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. 4 veckors behandling krävs vanligtvis vid ventrikelsår. Om detta ej är tillräckligt uppnås vanligen utläkning efter ytterligare 4 veckor.

#### Behandling av duodenalsår

En tablett Pantoprazol Sandoz 40 mg dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (en ökning till två tabletter Pantoprazol Sandoz 40 mg dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. 2 veckors behandling krävs vanligtvis vid duodenalsår. Om detta ej är tillräckligt uppnås i nästan alla fall utläkning efter ytterligare 2 veckor.

#### Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologisk hög syrasekretion

Vid långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologisk hög syrasekretion ska patienter börja sin behandling med 80 mg (två tabletter Pantoprazol Sandoz 40 mg) dagligen. Dosen kan därefter titreras upp eller ner genom att använda syrasekretionstester som riktlinje. Vid doser över 80 mg dagligen ska dosen delas upp och ges 2 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.

Behandlingens längd är inte begränsad vid Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologisk hög syrasekretion utan ska anpassas enligt kliniskt behov.

#### Särskilda populationer

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska 20 mg pantoprazol dagligen (en tablett med pantoprazol 20 mg) inte överskridas. Pantoprazol Sandoz 40 mg ska inte ges som kombinationsbehandling för eradikering av *H. pylori* till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av kombinationsbehandling för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Pantoprazol Sandoz 40 mg ska inte ges som kombinationsbehandling för eradikering av *H. pylori* till patienter med nedsatt njurfunktion

beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av kombinationsbehandling för denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

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

#### *Pediatrisk population*

Pantoprazol Sandoz rekommenderas inte för behandling av barn under 12 år p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna åldersgrupp (se avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska inte tuggas eller krossas. De ska sväljas hela tillsammans med vätska en timme före måltid.

### **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**

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Kombinationsbehandling

Vid kombinationsbehandling ska produktresuméerna för respektive kombinationspreparat beaktas.

#### 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.

Patienter som inte svarar på behandling ska utredas vidare.

#### Vid samtidig behandling med hiv-proteashämmare

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

#### Påverkan på vitamin B12-absorption

Hos patienter med Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion som kräver långtidsbehandling kan pantoprazol, liksom övriga syrahämmande läkemedel, 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 motsvarande kliniska symtom uppkommer.

#### Långtidsbehandling

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

#### Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

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

Pantoprazol kan, i likhet med alla protonpumpshämmare, förväntas öka antalet bakterier som normalt finns närvarande i övre magtarmkanalen.

#### Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom pantoprazol. Patienterna hade behandlats i minst tre månader och i de flesta fall i ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi och/eller hypokalemi (se avsnitt 4.8). Hos de flesta patienter med hypomagnesemi (och hypokalcemi och/eller hypokalemi relaterad till hypomagnesemi) förbättrades tillståndet 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 magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

#### Skelettfrakturer

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.

#### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom *erythema multiforme*, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av pantoprazol med ingen känd frekvens (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symtom och övervakas noga avseende hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppkommer ska pantoprazol omedelbart sättas ut och alternativ behandling övervägas.

#### Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

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

#### Interferens med laboratorietester

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

#### Pantoprazol Sandoz innehåller färgämne och natrium

Detta läkemedel innehåller azofärgämnet nykockin (E124), vilket kan ge allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per enterotablett, 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 påverka absorptionen av andra läkemedel vars orala biotillgänglighet är pH-beroende, t.ex. vissa antifungorala medel (azoler) såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib.

### Hiv-proteashämmare

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

### Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

Samtidig behandling med pantoprazol och warfarin eller fenprokumon påverkade inte farmakokinetiken av warfarin, fenprokumon eller INR (International Normalised Ratio). Det har dock rapporterats fall av ökat INR och förlängd 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 förlängd protrombintid.

### Metotrexat

Samtidig användning av höga doser metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats höja nivåerna av metotrexat hos vissa patienter. I fall där höga doser metotrexat används, till exempel cancer och psoriasis, kan därför ett tillfälligt avbrott i behandlingen med pantoprazol behöva övervägas.

### Andra interaktionsstudier

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

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

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

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

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

Interaktionsstudier med samtidig administrering av pantoprazol och respektive antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoxicillin) har utförts. Det framkom inga kliniskt relevanta interaktioner.

*Läkemedel som hämmar eller inducerar CYP2C19*

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

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

#### Interaktioner mellan läkemedel och laboratorietester

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovsresultat avseende tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter som får pantoprazol. En alternativ metod för verifiering av positiva resultat ska övervägas.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av pantoprazol.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av Pantoprazol Sandoz under graviditet.

#### Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om pantoprazol utsöndras i bröstmjolk, men det har rapporterats att pantoprazol går över i människans bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Pantoprazol Sandoz efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Inga tecken på försämrad fertilitet uppvisades efter administrering av pantoprazol i djurstudier (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pantoprazol Sandoz 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ej känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar av pantoprazol i kliniska studier och erfarenheter efter marknadsintroduktion

| <b>Frekvens</b><br><b>Organ-system</b> | <b>Vanliga</b>                  | <b>Mindre vanliga</b>                                                                                      | <b>Sällsynta</b>                                                            | <b>Mycket sällsynta</b>                | <b>Ej känd frekvens</b>                                                                                                                  |
|----------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet                |                                 |                                                                                                            | Agranulocytos                                                               | Tromocytopeni, leukopeni, pancytopeni  |                                                                                                                                          |
| Immunsystemet                          |                                 |                                                                                                            | Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)  |                                        |                                                                                                                                          |
| Metabolism och nutrition               |                                 |                                                                                                            | Hyperlipidemi och lipidökning (triglycerider, kolesterol), viktförändringar |                                        | Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), hypokalcemi <sup>1</sup> , hypokalemi <sup>1</sup>                                          |
| Psykiska störningar                    |                                 | Sömnstörningar                                                                                             | Depression (och alla försämringar)                                          | Desorientering (och alla försämringar) | Hallucinationer, förvirring (särskilt hos predisponerade patienter, och som försämring hos patienter med befintliga symtom av denna typ) |
| Centrala och perifera nervsystemet     |                                 | Huvudvärk, yrsel                                                                                           | Smakförändringar                                                            |                                        | Parestesi                                                                                                                                |
| Ögon                                   |                                 |                                                                                                            | Synrubbning/dimsyn                                                          |                                        |                                                                                                                                          |
| Magtarmkanalen                         | Funduskörtelpolyper (godartade) | Diarré, illamående/kräkningar, uppblåsthet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, buksmärta och obehag |                                                                             |                                        | Mikroskopisk kolit                                                                                                                       |
| Lever och gallvägar                    |                                 | Förhöjda leverenzym (transaminaser, gamma-GT)                                                              | Förhöjt bilirubin                                                           |                                        | Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt                                                                                                 |

| <b>Frekvens</b><br><b>Organ-system</b>                       | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b>                                | <b>Sällsynta</b>                         | <b>Mycket sällsynta</b> | <b>Ej känd frekvens</b>                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hud och subkutan vävnad                                      |                | Hudutslag/<br>exantem/<br>eruption,<br>pruritus      | Urticaria,<br>angioödem                  |                         | Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom (TEN), erytema multiforme, ljuskänslighet, subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) |
| Muskuloskeletal a systemet och bindväv                       |                | Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4) | Artralgi, myalgi                         |                         | Muskelkramp <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                |
| Njurar och urinvägar                                         |                |                                                      |                                          |                         | Tubulointerstitiell nefrit (TIN) (med möjlig progression till njursvikt)                                                                                                                                |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                           |                |                                                      | Gynekomasti                              |                         |                                                                                                                                                                                                         |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationss tället |                | Asteni, trötthet och sjukdomskänsl a                 | Förhöjd kroppstemperatur , perifera ödem |                         |                                                                                                                                                                                                         |

<sup>1</sup> Hypokalcemi och/eller hypokalemi kan vara relaterade till förekomsten av hypomagnesemi (se avsnitt 4.4).

<sup>2</sup> Muskelkramp till följd av elektrolytstörning.

#### 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdosing**

Det finns inga kända symtom på överdosing hos människa.

Doser på upp till 240 mg pantoprazol intravenöst har administrerats under 2 minuter och tolererats väl. Då pantoprazol till stor del är bundet till plasmaproteiner dialyseras det inte i någon större utsträckning.

Vid fall av överdosering med kliniska tecken på förgiftning kan inga rekommendationer ges utöver symtomlindring och stödbehandling.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrelaterade symtom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

#### Verkningsmekanism

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

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPas-enzymet, d.v.s. det sista ledet i produktionen av magsaftens saltsyra. Hämningen 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 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 (acetylkinolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

#### Farmakodynamiska effekter

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan extrema ökningar i gastrinvärdet 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 PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos på 40 mg. I genomsnitt uppnås en maximal serumkoncentration på 2-3  $\mu\text{g/ml}$  efter cirka 2,5 timmar och dessa värden är oförändrade vid upprepad dosering. Farmakokinetiken skiljer sig inte efter en engångsdos jämfört med upprepad administrering. I dosområdet 10 till 80 mg är kinetiken

linjär efter både peroral och intravenös administrering. Den absoluta biotillgängligheten hos enterotabletten har funnits vara ca 77 %. Samtidigt intag av föda påverkade inte ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) eller den maximala serumkoncentrationen ( $C_{\max}$ ) och således inte heller biotillgängligheten. Endast variabiliteten av lag-time (fördröjning av absorption) ökas av samtidigt födointag.

#### Distribution

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

#### Metabolism

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

#### Eliminering

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

Pantoprazols metaboliter elimineras mestadels (ca 80 %) via urinen och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetyl-pantoprazol konjugerad 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 metaboliseras pantoprazol troligen främst via 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 fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Medelvärde av de maximala plasmakoncentrationerna ökade med ca 60 %. Dessa observationer påverkar inte doseringen av pantoprazol.

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med levercirrhos (klass A och B enligt Child) ökar halveringstiden till 7-9 timmar och AUC-värdena ökar 5-7 gånger. Trots detta ökar maximal serumkoncentration endast med faktor 1,5 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 övre magsäcken hos råtta. 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 råtta vid långtidsbehandling med hög dos. I tvååriga studier på gnagare har ett ökat antal levertumörer observerats på råtta och mus (hondjur), vilket tolkats som ett resultat av pantoprazols höga metaboliska nivå i levern.

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

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 råttungar 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 negativa effekter på fertilitet eller teratogenicitet. Hos råtta sker en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet, vilket leder till ökade koncentrationer i fostret kort tid före partus.

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tablettkärna:*

Kalciumstearat  
Cellulosa, mikrokristallin  
Krospovidon (typ A)  
Hydroxipropylcellulosa (typ EXF)  
Natriumkarbonat, vattenfri  
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

*Tablettdragering:*

Hypromellos  
Gul järnoxid (E172)  
Makrogol 400  
Metakrylsyra – etylakrylat kopolymer (1:1)  
Polysorbat 80  
Nykockin (E124)  
Kinolingult (E104)  
Natriumlaurilsulfat  
Titandioxid (E171)  
Trietylcitrat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

HDPE-tablettburk: 6 månader efter öppning.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Al/OPA/Al/PVC blister: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56 x 1, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 140, 168.*

*HDPE-tablettburk med skruvlock av polypropen samt med torkmedel eller ett integrerat torkmedel:  
14, 28, 56, 98, 100, 105, 250, 500.*

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23467

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2008-08-22/2010-05-15

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-03-27