

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zapanzol 20 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller pantoprazolnatriumseskvihydrat motsvarande 20 mg pantoprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett.

En ljus gulbrun, oval, bikonvex, ljusgul enterotablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av mild refluxsjukdom och dess symtom (t.ex. halsbränna, sura uppstötningar och smärta vid sväljning).

Långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit.

Profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakade av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) hos riskpatienter som behöver fortsatt NSAID-behandling (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Zapanzol 20 mg enterotabletter skall ej tuggas eller krossas. Tablettorna skall sväljas hela tillsammans med vatten före måltid.

Behandling av mild refluxsjukdom och associerade symtom (t.ex. halsbränna, sura uppstötningar och smärta vid sväljning)

Rekommenderad dos är 20 mg pantoprazol dagligen (1 tablett Zapanzol 20 mg enterotablett). Symtomlindring erhålls vanligtvis inom 2-4 veckor. För utläkning av associerad esofagit krävs vanligtvis 4 veckors behandling. Är detta inte tillräckligt uppnås utläkning normalt efter ytterligare 4 veckors behandling. Då symtomlindring uppnåtts kan återkommande symtom kontrolleras med en dosering på 20 mg dagligen vid behov. Om en tillfredsställande symtomkontroll ej uppnås genom behandling vid behov kan övergång till kontinuerlig behandling övervägas.

Långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit

Rekommenderad underhållsdos vid långtidsbehandling är 20 mg pantoprazol dagligen (1 tablett Zapanzol 20 mg enterotablett). Vid återfall ökas dosen till 40 mg pantoprazol dagligen. För detta ändamål finns Zapanzol 40 mg enterotabletter. Efter utläkning av återfall kan dosen åter reduceras till 20 mg pantoprazol dagligen.

Profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakade av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) hos riskpatienter som behöver fortsatt NSAID-behandling.

Rekommenderad oral dos är 20 mg pantoprazol dagligen (1 tablett Zapanzol 20 mg enterotablett).

Nedsatt njurfunktion och äldre

En daglig dos på 40 mg pantoprazol bör ej överskridas till dessa patientgrupper.

Nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol bör ej överskridas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Hos dessa patienter bör kontroll av leverenzymmer ske under behandlingen. Om leverenzymerna stiger bör pantoprazolbehandling utsättas.

Barn

Uppgift saknas om pantoprazolbehandling av barn. Därför skall pantoprazol inte användas till barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot pantoprazol eller mot något hjälpämne.

Pantoprazol skall liksom andra PPI (protonpumpshämmare) inte administreras tillsammans med atazanavir (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

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

Användning av Zapanzol 20 mg som profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakad av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) ska begränsas till patienter som behöver fortsatt NSAID-behandling och som har en ökad risk att utveckla gastrointestinala komplikationer. Den ökade risken ska utredas med avseende på de individuella riskfaktorerna, t.ex. hög ålder (>65 år), anamnes på ventrikel- eller duodenalsår eller övre gastrointestinalblödning.

Sänkt surhetsgrad i magsäcken, även orsakat av PPI, ökar mängden av bakterier som normalt finns i magtarmkanalen. Behandling med syre-reducerande läkemedel kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner såsom *Salmonella* och *Campylobacter*.

Pantoprazol kan liksom övriga syrahämmande läkemedel minska absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) pga. hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med reducerade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B12-absorption.

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

Före behandling skall ventrikelmalignitet och malign sjukdom i esofagus uteslutas, då behandlingen med pantoprazol kan minska symtomen av maligna sjukdomar och därför leda till fördröjd diagnos.

Patienter som inte svarar på behandlingen efter fyra veckor skall undersökas.

Det finns ingen erfarenhet av pantoprazolbehandling av barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pantoprazol kan minska absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, atazanavir).

Studier av andra PPI har visat påtaglig minskning i total exponering av atazanavir under samtidig behandling med PPI. Behandling med PPI är kontraindicerad under atazanavirbehandling.

Pantoprazol metaboliseras i levern via cytokrom P450-enzymssystemet. Interaktion mellan pantoprazol och andra läkemedel, som metaboliseras via samma enzymssystem kan ej uteslutas. Inga kliniskt signifikanta interaktioner har dock hittills observerats med ett flertal sådana läkemedel eller substanser, som t.ex. karbamazepin, koffein, diazepam, diklofenak, digoxin, etanol, glibenklamid, metoprolol, naproxen, nifedipin, fenytoin, piroxikam, teofyllin eller orala antikonceptionella medel.

Inga interaktioner har iakttagits vid farmakokinetikstudier med pantoprazol och fenprokumon eller warfarin. Några enstaka fall av påverkan på INR har dock rapporterats vid samtidig behandling efter att pantoprazol släppts ut på marknaden (post-marketing). För patienter som behandlas med antikoagulantia av kumarintyp rekommenderas därför uppföljning av protrombintid/INR vid insättning, utsättning och tillfällig användning av pantoprazol.

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

4.6 Gravitet och amning

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. I djurexperimentella reproduktionsstudier har tecken på lätt fetotoxicitet observerats vid doser över 5 mg/kg kroppsvikt. Uppgift saknas om pantoprazol går över i bröstmjolk. Under graviditet och amning skall pantoprazol endast användas då fördelen med behandlingen för modern anses överstiga den potentiella risken för fostret/barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga kända effekter som inverkar på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Under dessa omständigheter kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Organsystem				
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni/ trombocytopeni
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner inkluderande anafylaktisk chock
Psykiska störningar				Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, synstörningar (dimesyn)		
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av buken, diarré, förstoppning, flatulens	Illamående/ kräkningar	Muntorrhet	
Lever och gallvägar				Svår hepatocellulär skada som lett till gulsot med eller utan leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Allergiska reaktioner såsom klåda och hudutslag		Urtikaria, angioödem. Svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, Lyells syndrom, ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi	Myalgi
Njurar och urinvägar				Interstitiell nefrit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället				Perifera ödem som är övergående efter avslutad behandling

Undersökningar				Förhöjda leverenzymvärden (transaminaser, gamma-GT), förhöjda triglycerider, feber
----------------	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------

4.9 Överdoser

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

Doser på upp till 240 mg i.v. har administrerats under 2 minuter och tolererats väl.

Pantoprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys.

Vid fall av överdosering eller förgiftning ges sedvanlig behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare

ATC-kod: A02BC02

Pantoprazol är en substituerad benzimidazol, som hämmar sekretionen av saltsyra i magsäcken genom specifik verkan på protonpumparna i parietalcellerna.

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H^+ , K^+ -ATPas-enzymet, dvs i det sista ledet i produktionen av magsäckens saltsyra. Hämmningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrasekretion. Hos de flesta patienter uppnås symtomfrihet inom två 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 gastrinvärdena i proportion till aciditetsminskningen. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binds till enzymet distalt om cellreceptorn, kan substansen påverka saltsyrasekretionen oberoende av stimulans från andra substanser (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, men extrema ökningarna förekommer endast i enstaka fall.

En lätt till måttlig ökning av antalet specifika endokriner (ECL) celler i magsäcken har observerats i sällsynta fall under långtidsbehandling (enkel eller adenomatoid hyperplasi). Baserat på erfarenheten från djurstudier hittills (se avsnitt 5.3), kan dock bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) och gastriska karcinoider uteslutas hos människor.

Vid behandling med pantoprazol under längre tid än ett år kan påverkan på endokriner tyreoideaparametrar och leverenzym ej uteslutas, baserat på erfarenheten från djurstudier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Generell farmakokinetik

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos. I genomsnitt är den maximala serumkoncentrationen 1 - 1,5 µg/ml cirka 2 - 2,5 timmar efter administreringen och dessa värden är oförändrade vid upprepad dosering. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg och clearance är cirka 0,1 l/tim/kg.

Terminal halveringstid är cirka 1 timme. Ett fåtal fall har påvisat en fördröjd eliminering. På grund av den specifika bindningen av pantoprazol till protonpumpar i parietalcellerna korrelerar inte halveringstiden i eliminationsfasen med den mycket längre verkningstiden (hämning av syrasekretionen).

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

Serumproteinbindningen av pantoprazol är ca 98 % och substansen metaboliseras nästan enbart i levern. Pantoprazols metaboliter elimineras till ca 80 % via urinen och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetyl-pantoprazol konjugerat med sulfat. Dess halveringstid (ca 1,5 timme) är inte mycket längre än för pantoprazol.

Biotillgänglighet

Pantoprazol absorberas totalt efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten är ca 77 %. Samtidigt intag av föda påverkade inte ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) eller den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och således ej heller biotillgängligheten. Endast variabiliteten av lag-time (fördröjning av absorption) ökas av samtidigt födointag.

Egenskaper hos patienter/speciella patientgrupper

Ingen dosreduktion är nödvändig då pantoprazol ges till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska personer är pantoprazols halveringstid kort. Endast mycket små mängder av pantoprazol kan dialyseras. Även om huvudmetaboliten har en måttligt fördröjd halveringstid (2 – 3 timmar), är utsöndringen trots allt snabb och någon ackumulering sker ej. Den dagliga dosen 40 mg pantoprazol bör dock inte överstigas hos patienter med försämrad njurfunktion.

Hos patienter med levercirrhos (klass A och B enligt *Child*) ökar halveringstiden till 3 - 6 timmar och AUCvärdena ökar 3 - 5 gånger. Maximal serumkoncentration ökar dock endast med en faktor av 1,3 jämfört med friska personer.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dosering och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie 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 på kraftigt förhöjda gastrinnivåer i serum som uppträder hos råttor vid långtidsbehandling med hög dos.

I tvååriga studier på gnagare har ett ökat antal levertumörer observerats hos råttor (endast i en råttstudie) och mus (hondjur), vilket tolkats som resultat av omfattande och snabb pantoprazolmetabolism i levern.

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

Resultat av mutagenicitetsstudier, celltransformeringstester och DNA-bindningsstudier visade att pantoprazol ej har någon genotoxisk effekt.

Studier har inte givit några belägg för nedsatt fertilitet eller teratogena effekter. Hos råttor sker en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet, vilket leder till ökade pantoprazolkoncentrationer i fostret kort tid före partus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Natriumkarbonat, anhydrat

Natriumstärkelseglykolat

Metakrylsyra sampolymer

Kalciumstearat

Filmdragering

Opadry White OY-D-7233 innehållande:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Talk

Makrogol 400

Natriumlaurylsulfat

Enterodragering

Suspension Kollicoat MAE 30 DP gul innehållande:

Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer dispersion 30 %

Propylenglykol

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blister: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletter
HDPE-burk med LDPE-lock och torkmedel: 30, 100, 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alchemia Ltd.
5th Floor, 86 Jermyn Street
London SW1Y 6AW
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25696

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-12-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2009-12-04