

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zapanzol 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller pantoprazolnatriumseskvihydrat motsvarande 40 mg pantoprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett.

En oval, bikonvex, mörkgul enterotablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomlindring och korttidsbehandling av gastrointestinal sjukdom som kräver reducering av syrasekretionen:

- duodenalsår
- ventrikelsår
- måttlig och svår refluxesofagit
- i kombination med antibiotika vid eradikering av *Helicobacter pylori* hos patienter med peptiska sår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Zapanzol enterotabletter skall ej tuggas eller krossas. Tablettarna skall sväljas hela tillsammans med vatten antingen före eller tillsammans med frukost.

Duodenalsår

Rekommenderad dos är 40 mg pantoprazol dagligen (1 tablett Zapanzol 40 mg enterotablett). Utläkning sker vanligtvis inom två veckor. Är två veckor inte tillräckligt, uppnås utläkning i nästan samtliga fall efter ytterligare två veckors behandling.

Ventrikelsår och måttlig och svår refluxesofagit

Rekommenderad dos är 40 mg pantoprazol dagligen (1 tablett Zapanzol 40 mg enterotablett). Ventrikelsår och refluxesofagit kräver normalt fyra veckors behandling. Är detta inte tillräckligt uppnås utläkning normalt efter ytterligare fyra veckors behandling.

Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

Rekommenderad dos är 40 mg pantoprazol två gånger dagligen (2 tabletter Zapanzol 40 mg enterotablett) i kombination med någon av följande tre kombinationer:

- a) 1 g amoxicillin två gånger dagligen + 500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- b) 250-500 mg klaritromycin två gånger dagligen + 400 - 500 mg metronidazol två gånger dagligen
- c) 1 g amoxicillin två gånger dagligen + 400 - 500 mg metronidazol två gånger dagligen

Den andra pantoprazoltablett skall tas före kvällsmåltiden. Kombinationsbehandlingen ges vanligen under 7 dagar men ibland i upp till 14 dagar. Hänsyn skall tas till officiella lokala riktlinjer (t.ex. nationella rekommendationer) avseende bakterieresistens och lämplig användning och ordination av antibakteriella medel.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion

Vid behandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion är startdosen 80 mg (2 tabletter Zapanzol 40 mg) dagligen. Dosen kan därefter titreras upp eller ner genom att använda syrasekretionstester som riktlinje. Vid doser över 80 mg dagligen skall dosen delas och ges två gånger dagligen. En tillfällig ökning av dosen till över 160 mg pantoprazol är möjlig men ska inte användas längre tid än nödvändigt för en adekvat syrahämning. Behandlingens längd är inte begränsad vid Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion utan skall anpassas efter kliniskt behov.

Äldre patienter

En daglig dos på 40 mg bör ej överskridas. Ett undantag är eradikering av *H. pylori*, då även äldre patienter skall erhålla den vanliga pantoprazoldosen (2 x 40 mg/dag) under en vecka.

Patienter med nedsatt njurfunktion

En daglig dos på 40 mg pantoprazol bör ej överskridas till patienter med nedsatt njurfunktion. Av detta skäl får inte *H. Pylori* trippelterapi användas hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är doseringen 40 mg pantoprazol varannan dag (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos dessa patienter bör kontroll av leverenzymerna ske under behandlingen. Om leverenzymerna stiger bör pantoprazolbehandlingen utsättas. Av detta skäl får inte *H. Pylori* trippelterapi användas hos dessa patienter.

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)

För närvarande saknas data om dosjustering för patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens. För patienter med svår leverinsufficiens, bör dosen minskas till 40 mg varannan dag. På grund av detta är trippel-terapi av *H.Pylori* inte lämpligt hos dessa patienter.

4.4 Varningar och försiktighet

För närvarande saknas data angående dosjusteringar hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion. För patienter med svår leverinsufficiens, bör dosen minskas till 40 mg pantoprazol varannan dag. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion bör leverenzymerna regelbundet följas under behandlingen med pantoprazol, i synnerhet vid långtidsbehandling. Vid stegring av leverenzymvärdena bör behandlingen med pantoprazol sättas ut (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Pantoprazol 40 mg är ej indicerat för milda gastrointestinala problem såsom funktionell dyspepsi.

Vid kombinationsterapi hänvisas även till kombinationsprodukternas produktresuméer.

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

Hos patienter med Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion som kräver långtidsbehandling, kan pantoprazol 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 eller om kliniska symtom observeras..

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 4 veckor bör utredas.

Det finns ingen erfarenhet av pantoprazolbehandling av barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pantoprazol kan markant 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 fenpropion 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 Graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Erfarenhet med PPI som en grupp visar inte på en ökad risk för medfödda missbildningar.

I djurexperimentella reproduktionsstudier har tecken på lätt fetotoxicitet observerats (se avsnitt 5.3). Försiktighet ska vidtas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Uppgift saknas om pantoprazol går över i bröstmjolk. Under 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 (dimsyn)		
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 H₂-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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Generell farmakokinetik

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos. I genomsnitt är den maximala serumkoncentrationen 2-3 µg/ml cirka 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 7-9 timmar och AUCvärdena ökar 5-7 gånger. Maximal serumkoncentration ökar dock endast med en faktor av 1,5 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 (Eudragit E PO)
Kalciumstearat

Filmdragering

Opadry White OY-D-7233 innehållande:
Hyromellos
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

25697

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-12-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2009-12-04