

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Pantoprazol Actavis 40 mg enterotabletter.

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

Pantoprazol Actavis 40 mg: Elliptisk, bikonveks, mørkegul enterotablett.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

*Pantoprazol Actavis er indisert til voksne og ungdom  $\geq 12$  år ved*

- Refluksøsofagitt.

*Pantoprazol Actavis er indisert til voksne ved*

- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombinasjon med passende antibiotikabehandling hos pasienter med *H. pylori*-assosiert ulcus.
- Ventrikkel- og duodenalsår.
- Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

*Voksne og ungdom  $\geq 12$  år*

##### Refluksøsofagitt

1 tablett Pantoprazol Actavis daglig. I enkelte tilfeller kan dosen dobles (økes til 2 tabletter Pantoprazol Actavis daglig), særlig ved uteblitt respons på annen behandling. 4 ukers behandlingstid er vanligvis påkrevd i behandling av refluksøsofagitt. I de tilfeller der dette ikke er tilstrekkelig, vil tilheling vanligvis oppnås i løpet av ytterligere 4 uker.

*Voksne*

##### Eradikering av *H. pylori* i kombinasjon med to passende antibiotika

I *H. pylori* positive pasienter med ventrikkel- og duodenalsår, bør eradikering av bakterien oppnås ved kombinasjonsbehandling. Offisielle retningslinjer (f.eks. nasjonale anbefalinger) vedrørende bakterielt resistensmønster, bruk og forskrivning av antibiotika bør følges.

Avhengig av resistensmønster, kan følgende kombinasjoner anbefales for eradikering av *H. pylori*:

- To ganger daglig én tablett Pantoprazol Actavis 40 mg  
+ to ganger daglig 1000 mg amoksisillin  
+ to ganger daglig 500 mg klaritromycin

- b) To ganger daglig én tablett Pantoprazol Actavis 40 mg  
+ to ganger daglig 400 - 500 mg metronidazol (eller 500 mg tinidazol)  
+ to ganger daglig 250 - 500 mg klaritromycin
- c) To ganger daglig én tablett Pantoprazol Actavis 40 mg  
+ to ganger daglig 1000 mg amoksisillin  
+ to ganger daglig 400 - 500 mg metronidazol (eller 500 mg tinidazol)

Ved kombinasjonsbehandling for eradikering av *H. pylori* bør kveldsdosen av Pantoprazol Actavis tas 1 time før kveldsmåltidet. Kombinasjonsbehandling gis vanligvis i 7 dager, men kan forlenges i ytterligere 7 dager til en total varighet på inntil 2 uker. Hvis ytterligere behandling med pantoprazol er indisert for å sikre tilheling av ventrikkel-og duodenalsår, bør doseringsanbefalingene for disse indikasjonene følges.

Hvis kombinasjonsbehandling ikke er et alternativ, f.eks. hvis pasienten har testet negativt for *H. pylori*, gjelder følgende dosering for Pantoprazol Actavis som monoterapi:

#### Behandling av ventrikkelsår

1 tablett 40 mg Pantoprazol Actavis pr dag. I enkelte tilfeller kan dosen doubles (økes til 2 tabletter Pantoprazol Actavis daglig), særlig ved uteblitt respons på annen behandling. 4 ukers behandlingstid er vanligvis påkrevd i behandling av ventrikkelsår. I de tilfeller der dette ikke er tilstrekkelig, vil tilheling vanligvis oppnås i løpet av ytterligere 4 uker.

#### Behandling av duodenalsår

1 tablett 40 mg Pantoprazol Actavis pr dag. I enkelte tilfeller kan dosen doubles (økes til 2 tabletter 40 mg Pantoprazol Actavis daglig), særlig ved uteblitt respons på annen behandling. Duodenalsår tilheles vanligvis i løpet av 2 uker. Hvis 2 ukers behandling ikke er tilstrekkelig, vil en tilheling oppnås i nesten alle tilfeller i løpet av ytterligere 2 uker.

#### Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon

Ved langtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon bør behandlingen starte med en døgndose på 80 mg (2 tabletter Pantoprazol Actavis 40 mg). Deretter kan dosen titreres opp eller ned etter behov i henhold til mengde syresekresjon. Ved doser på over 80 mg i døgnet, skal dosen deles og gis to ganger daglig. En midlertidig økning av dosen til over 160 mg pantoprazol i døgnet er mulig, men bør ikke brukes lenger enn nødvendig for adekvat kontroll av syresekresjonen.

Behandlingsvarighet ved Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon er ikke begrenset, og bør tilpasses i henhold til pasientens behov.

#### Spesielle populasjoner

##### Nedsatt leverfunksjon

Daglig dose på 20 mg pantoprazol (1 tablett på 20 mg pantoprazol) skal ikke overskrides hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pantoprazol Actavis skal ikke brukes i kombinasjonsbehandling ved eradikering av *H. pylori* hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, da det ikke foreligger tilgjengelige data vedrørende effekt og sikkerhet av Pantoprazol Actavis i kombinasjonsbehandling hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pantoprazol Actavis skal ikke brukes i kombinasjonsbehandling ved eradikering av *H. pylori* hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da det ikke foreligger tilgjengelige data vedrørende effekt og sikkerhet av Pantoprazol Actavis i kombinasjonsbehandling hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

##### Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

### Pediatrisk populasjon

Pantoprazol Actavis er ikke anbefalt til barn under 12 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen (se pkt. 5.2).

### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal ikke tygges eller knuses, og skal svelges hele med litt vann 1 time før et måltid.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, substituerte benzimidazoler, eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasientene med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør leverenzymerne monitoreres regelmessig under behandling med pantoprazol, spesielt ved langtidsbruk. Ved økning i leverenzymer bør behandlingen avsluttes (se pkt. 4.2).

### Kombinasjonsbehandling

Ved kombinasjonsbehandling bør preparatometalene til de respektive preparatene tas i betraktning.

### Gastrisk malignitet

Symptomatisk respons på pantoprazol kan maskere symptomer på gastrisk malignitet og kan forsinke diagnose. Ved alarmsymptomer (f.eks. signifikant utilsiktet vekttap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, blodig oppkast, anemi eller blodavføring) og når ventrikkelsår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes.

Videre undersøkelser skal vurderes hvis symptomene vedvarer til tross for adekvat behandling.

### Samtidig inntak av hiv-proteasehemmere

Samtidig inntak av pantoprazol og hiv-proteasehemmere som er avhengig av sur intragastrisk pH, som atazanavir, anbefales ikke på grunn av redusert biotilgjengelighet av disse (se pkt. 4.5).

### Påvirkning på vitamin B12-absorpsjon

Hos pasienter med Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon som krever langtidsbehandling, kan pantoprazol, som alle syrehemmende legemidler, redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grunn av mangel på eller fravær av saltsyre. Dette bør tas i betraktning hos pasienter med reduserte lagre av vitamin B12, hos pasienter med risikofaktorer for redusert vitamin B12-absorpsjon ved langtidsbehandling eller hvis relevante kliniske symptomer observeres.

### Langtidsbehandling

Ved langtidsbehandling, spesielt ved behandling i mer enn 1 år, bør pasienten kontrolleres jevnlig.

### Gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier

Behandling med pantoprazol kan føre til en liten økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier som *Salmonella* og *Campylobacter* eller *C. difficile*.

### Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert sjeldent hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere (PPI) som pantoprazol i minst tre måneder, i de fleste tilfeller i ett år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi som tretthet, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi kan forekomme, men de kan begynne snikende og bli oversett. Hypomagnesemi kan føre til hypokalsemi

og/eller hypokalemi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte pasienter ble hypomagnesemien (og hypokalsemi og/eller hypokalemi assosiert med hypomagnesemien) bedret etter magnesiumerstatning og seponering av PPI.

For pasienter som forventes å stå på langvarig behandling eller som tar PPI'er med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere om magnesiumverdier bør kontrolleres ved oppstart og regelmessig under behandlingen med PPI.

#### Beinbrudd

Protonpumpehemmere kan, særlig ved bruk av høye doser og over lengre tid (>1 år), gi en moderat økt risiko for fraktur i hofte, håndledd eller ryggrad, hovedsakelig hos eldre eller dersom andre kjente risikofaktorer er tilstede. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den samlede risikoen for frakturer med 10-40 %. Noe av denne økningen kan være pga. andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør få oppfølging i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer og de bør ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

#### Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert i forbindelse med pantoprazol, med frekvens ikke kjent (se pkt. 4.8).

Når resepten utstedes skal pasienter informeres om tegnene og symptomene, og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner.

Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, skal behandlingen med pantoprazol avsluttes umiddelbart, og en alternativ behandling vurderes.

#### Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Pantoprazol Actavis bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

#### Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med Pantoprazol Actavis stoppes minst fem dager før måling av CgA (se punkt 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

#### Hjelpestoff

##### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vil si det er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

På grunn av kraftig og langvarig hemming av saltsyressekresjonen, kan pantoprazol påvirke absorpsjonen av legemidler hvor gastrisk pH er en avgjørende faktor for oral biotilgjengelighet, f.eks. noen antifungale azoler slik som ketokonazol, itraconazol, posakonazol og andre legemidler slik som erlotinib.

#### Hiv-proteasehemmere

Samtidig inntak av pantoprazol og hiv-proteasehemmere, hvis absorpsjon er avhengig av sur intragastrisk pH, som atazanavir, anbefales ikke på grunn av signifikant reduksjon i biotilgjengelighet av disse (se pkt. 4.4).

Hvis kombinasjonen av hiv-proteasehemmer og protonpumpehemmer anses å være uunngåelig, anbefales nøye klinisk overvåking (f.eks. virusbelastning). En daglig dose på 20 mg pantoprazol bør ikke overskrides. Det kan være nødvendig å justere dosen av HIV-proteasehemmeren.

#### Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

Samtidig inntak av pantoprazol og warfarin eller fenprokumon påvirker ikke warfarins eller fenprokumons farmakokinetikk eller INR. Det har imidlertid vært rapporter om økt INR og protrombintid hos pasienter som samtidig har fått PPI og warfarin eller fenprokumon. Økning i INR og protrombintid kan føre til unormal blødning og til og med død. Det kan være nødvendig å overvåke pasienter som behandles med pantoprazol og warfarin eller fenprokumon for økning i INR og protrombintid..

#### Metotreksat

Ved samtidig bruk av høye doser metotreksat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehemmere er det blitt rapportert en økning av metotreksatnivåene hos enkelte pasienter. I situasjoner hvor høye doser metotreksat administreres, som f.eks. ved kreft og psoriasis, bør derfor en midlertidig seponering av pantoprazol vurderes.

#### Andre interaksjonsstudier

Pantoprazol metaboliseres i stor grad i leveren via cytokrom P450-enzymsystemet. Hovedmetabolismen skjer ved demetylering via CYP2C19 og andre metabolske veier inkluderer oksidasjon via CYP3A4.

Interaksjonsstudier med legemidler som også metaboliseres via disse metabolske veier, som karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin og et peroralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder levonorgestrel og etinyløstradiol, avdekket ikke klinisk signifikante interaksjoner.

Interaksjon mellom pantoprazol og andre legemidler eller forbindelser som metaboliseres via samme enzymsystem kan ikke utelukkes.

Resultater fra en rekke interaksjonsstudier viser at pantoprazol ikke påvirker metabolismen av aktive substanser som metaboliseres av CYP1A2 (som koffein, teofyllin), CYP2C9 (som piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (som metoprolol), CYP2E1 (som etanol) eller interfererer med p-glykoprotein-relatert absorpsjon av digoksin.

Det er ikke sett interaksjoner ved samtidig bruk av antacida.

Interaksjonsstudier har også blitt utført ved samtidig administrering av pantoprazol og respektive antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoksisillin). Ingen klinisk signifikante interaksjoner ble funnet.

#### Legemidler som hemmer eller induserer CYP2C19

Hemmere av CYP2C19, som fluvoksamin, kan øke systemisk eksponering av pantoprazol. Dosejustering kan overveies for pasienter på langtidsbehandling med høye doser av pantoprazol eller hos de med nedsatt leverfunksjon.

Enzyminduktorer som påvirker CYP2C19 og CYP 3A4, som rifampicin og Johannesurt (*Hypericum perforatum*), kan redusere plasmakonsentrasjoner av PPIer som metaboliseres via disse enzymsystemene.

#### Interaksjoner med laboratorietester

Det er rapportert om tilfeller av falske positive resultater ved enkelte urintester med screening for tetrahydrocannabinol (THC) hos pasienter som får pantoprazol. En alternativ bekreftelsesmetode bør vurderes for å verifisere positive resultater.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

En moderat mengde data fra gravide kvinner (utfallet av mellom 300 og 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av pantoprazol.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av pantoprazol under graviditet.

### Amming

Dyrestudier har vist at pantoprazol utskilles i brystmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pantoprazol i human brystmelk, men utskillelse i human brystmelk er rapportert. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandling med pantoprazol skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Det var ingen bevis på nedsatt fertilitet etter administrasjon av pantoprazol i dyrestudier (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Pantoprazol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan forekomme (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Ca. 5 % av pasientene kan forvente å oppleve bivirkninger.

Tabellen nedenfor angir rapporterte bivirkninger med pantoprazol, rangert etter følgende frekvensklassifisering:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Det er ikke mulig å gi en bivirkningsfrekvens for bivirkninger som er rapportert etter markedsføring, og disse er derfor merket med frekvens "ikke kjent".

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger med pantoprazol i kliniske studier og etter markedsføring

| <b>Frekvens</b>                        | <b>Vanlig</b> | <b>Mindre vanlige</b> | <b>Sjeldne</b>                                                               | <b>Svært sjeldne</b>                   | <b>Ikke kjent</b> |
|----------------------------------------|---------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| <b>Organklasse</b>                     |               |                       |                                                                              |                                        |                   |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer |               |                       | Agranulocytose                                                               | Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni |                   |
| Forstyrrelser i immunsystemet          |               |                       | Hypersensitivitet (inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk) |                                        |                   |

|                                               |                                           |                                                                                                                         |                                                                          |                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer |                                           |                                                                                                                         | Hyperlipidemi og økte lipider (triglyserider, kolesterol), vektendringer |                                       | Hyponatremi, hypomagnesemi (se pkt. 4.4); hypokalsemi <sup>(1)</sup> , hypokalemi <sup>(1)</sup>                                                                                                                  |
| Psykiatriske lidelser                         |                                           | Søvn-forstyrrelser                                                                                                      | Depresjon (og alle forverrelser)                                         | Desorientering (og alle forverrelser) | Hallusinasjoner, forvirring (særlig i predisponerte pasienter, samt forverring ved eksisterende symptomer)                                                                                                        |
| Nevrologiske sykdommer                        |                                           | Hodepine, svimmelhet                                                                                                    | Smaksforstyrrelser                                                       |                                       | Parestesi                                                                                                                                                                                                         |
| Øyesykdommer                                  |                                           |                                                                                                                         | Synsforstyrrelser / sløret syn                                           |                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
| Gastrointestinale sykdommer                   | Kjertel-polypper i ventrikkelen (benigne) | Diaré, kvalme / brekninger, abdominal utspiling og oppblåsthet, forstoppelse, munntørrehet, abdominal smerte og -ubehag |                                                                          |                                       | Mikroskopisk kolitt                                                                                                                                                                                               |
| Sykdommer i lever og galleveier               |                                           | Økte leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)                                                                            | Økt bilirubin                                                            |                                       | Hepatocellulær skade; gulsott, hepatocellulær svikt                                                                                                                                                               |
| Hud- og underhuds-sykdommer                   |                                           | Utslett / eksantem / erupsjon, pruritus                                                                                 | Urtikaria, angioødem                                                     |                                       | Stevens-Johnsons syndrom; Lyells syndrom (TEN); legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS); Erythema multiforme; Fotosensitivitet Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett     |                                           | Fraktur i hofte, håndledd eller ryggrad (se avsnitt 4.4)                                                                | Artralgi, myalgi                                                         |                                       | Muskelspasmer <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                      |
| Sykdommer i nyre- og urinveier                |                                           |                                                                                                                         |                                                                          |                                       | Tubulointerstitiell nefritt (TIN) (med mulig progresjon til nyresvikt)                                                                                                                                            |

|                                                           |  |                             |                                     |  |  |
|-----------------------------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                |  |                             | Gynekomasti                         |  |  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet |  | Asteni, tretthet og uvelhet | Økt kroppstemperatur, perifert ødem |  |  |

<sup>1</sup>. Hypokalsemi og/eller hypokalemi kan være relatert til hypomagnesemi (se pkt. 4.4)

<sup>2</sup>. Muskelpasmer som en konsekvens av elektrolyttforstyrrelser

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Det er ingen kjente symptomer på overdose i mennesker.

Systemisk eksponering med opptil 240 mg administrert intravenøst over en periode på 2 minutter ble godt tolerert.

Grunnet utstrakt proteinbinding antas hemodialyse ikke signifikant å kunne øke utskillelsen av pantoprazol.

Ved overdose med kliniske tegn på intoksikasjon gis symptomatisk og støttende behandling. Det foreligger ingen spesifikke terapeutiske anbefalinger.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Syrepumpehemmer, saltsyresekresjonshemmende middel, ATC-kode: A02BC02

#### Virkningsmekanisme

Pantoprazol er et substituert benzimidazol som hemmer sekresjon av saltsyre i ventrikkelen gjennom spesifikk blokkering av protonpumpene i parietalcellene.

Pantoprazol omdannes til sin aktive form i det sure miljøet i parietalcellene, hvor det hemmer  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase-enzymet, dvs. det siste trinnet i produksjonen av saltsyre i ventrikkelen. Inhiberingen er doseavhengig og påvirker både den basale og stimulerte utskillelsen av syre. De fleste pasientene oppnår symptomfrihet i løpet av 2 uker. Behandling med pantoprazol gir, i likhet med andre protonpumpehemmere og  $H_2$ -reseptorblokkere, økt pH i ventrikkelen og dermed økt gastrinproduksjon. Gastrinøkningen er proporsjonal med syrereduksjonen og er reversibel. Pantoprazol bindes til enzymet distalt for cellereseptornivået og kan derfor hemme saltsyresekresjonen uavhengig av stimulus fra andre substanser (acetylcholin, histamin, gastrin). Effekten er den samme uavhengig av om produktet gis peroralt eller intravenøst.

#### Farmakodynamiske effekter

Gastrinverdiene målt ved faste øker ved pantoprazolbehandling. Ved korttidsbehandling vil nivåene i de fleste tilfeller ikke overstige den øvre normalgrensen. Ved langtidsbehandling vil gastrinnivåene i de fleste tilfellene dobles. En overdreven økning oppstår kun i enkelte tilfeller. Som et resultat er en mild til moderat økning av antall spesifikke endokrine celler (ECL) i magen observert i enkelte

tilfeller ved langtidsbehandling (enkel eller adenomatoid hyperplasi). I henhold til utførte studier så langt, er imidlertid dannelsen av karsinoide prekursorer (atypisk hyperplasi) eller gastriske karsinoider som ble påvist i dyrestudier (se pkt. 5.3) ikke observert hos mennesker.

I henhold til resultater fra dyrestudier kan pantoprazols innvirkning på endokrine parametere for tyreoida ved langtidsbehandling over 1 år ikke utelukkes fullstendig.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster.

Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Pantoprazol absorberes raskt, og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås selv etter en enkeltdose på 40 mg gitt oralt. Maksimal plasmakonsentrasjon (2 - 3 mikrogram/ml) nås ca. 2,5 timer etter administrasjon, og verdiene er de samme ved gjentatt dosering.

Farmakokinetikken endres ikke etter enkeltdoser eller gjentatt administrasjon. Pantoprazol utviser lineær farmakokinetikk i plasma i doseområdet 10 - 80 mg, både etter oral og intravenøs administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet for tabletten er funnet å være ca. 77 %. Samtidig matinntak hadde ingen påvirkning på verken AUC eller  $C_{max}$  og dermed heller ikke på biotilgjengelighet. Bare variabilitet i tiden til absorpsjon ("lag time") vil økes ved samtidig matinntak.

### Distribusjon

Pantoprazols serum proteinbinding er ca. 98 % og distribusjonsvolumet er ca. 0,15 L/kg.

Substansen metaboliseres nesten utelukkende i lever. Hovedmetabolismen skjer ved demetylering via CYP2C19 med påfølgende konjugering med sulfat, andre metabolske veier inkluderer oksidasjon via CYP3A4.

### Eliminasjon

Terminal halveringstid er ca. 1 time og clearance er ca. 0,1 l/time/kg. I enkelte individer er eliminasjonen forsinket. På grunn av spesifikk binding av pantoprazol til protonpumpene i parietalcellene, samsvarer ikke eliminasjonshalveringstiden med den mye lengre virkningstiden (hemming av syresekresjon).

Renal utskillelse utgjør den viktigste eliminasjonsvei (ca. 80 %) for pantoprazols metabolitter til pantoprazol, resten utskilles i feces. Hovedmetabolitten i både serum og urin er desmetylpantoprazol som konjugeres med sulfat. Halveringstiden til hovedmetabolitten (ca. 1,5 time) er ikke mye lenger enn halveringstiden til pantoprazol.

### Spesielle populasjoner

#### *Langsomme omsettere ("poor metabolisers")*

Ca. 3 % av den europeiske populasjonen mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme omsettere. I disse individene katalyseres metabolismen av pantoprazol sannsynligvis hovedsakelig av CYP3A4. Etter administrering av en enkeltdose på 40 mg pantoprazol var AUC ca. 6 ganger høyere hos langsomme omsettere sammenlignet med personer som har et funksjonelt CYP2C19-enzym (raske omsettere). Gjennomsnittlig  $C_{max}$  økte med ca. 60 %. Disse funnene har ingen konsekvenser for doseringen av pantoprazol.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke behov for dosereduksjon når pantoprazol gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert dialysepasienter). I likhet med friske individer er halveringstiden kort hos disse pasientene.

Kun svært små mengder pantoprazol kan fjernes ved dialyse. Selv om hovedmetabolitten har en moderat forsinket halveringstid (2 - 3 timer), skjer utskillelsen raskt og akkumulering forekommer derfor ikke.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Selv om halveringstiden hos pasienter med levercirrhose (klasse A og B i henhold til Child) ble forlenget til 7 - 9 timer og AUC-verdiene økte med en faktor på 5 - 7, økte maksimal serumkonsentrasjon kun svakt med en faktor på 1,5 sammenliknet med friske personer.

#### *Eldre*

En svak økning i AUC og  $C_{max}$  hos eldre pasienter sammenliknet med yngre personer er ikke klinisk relevant.

#### *Pediatrisk populasjon*

En enkelt oral dose på 20 eller 40 mg pantoprazol ble gitt til barn i aldersgruppen 5 - 16 år. AUC og  $C_{max}$  var i samsvar med korresponderende verdier hos voksne.

En enkelt intravenøs dose på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol ble gitt til barn i aldersgruppen 2 - 16 år. Det var ingen signifikant sammenheng mellom pantoprazol-clearance og alder eller vekt. AUC og distribusjonsvolum var i samsvar med data fra voksne.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

I toårige karsinogenisitetstudier i rotter fant man neuroendokrine neoplasmer. I tillegg fant man plateepitel-papillomer i rotte-formager. Mekanismen som fører til dannelsen av ventrikkelskarsinomer ved bruk av substituerte benzimidazoler har vært nøyaktig studert, og det kan konkluderes at dette er en sekundær reaksjon på den massive hevingen av serumgastrinnivåene som oppstår hos rotten i løpet av kronisk høydosebehandling. I toårsstudier i gnagere ble det observert økt antall levertumorer i rotter og hunnmus, og dette skyldes trolig at pantoprazol blir raskt nedbrutt i leveren.

En svak økning i neoplastiske endringer i tyreoida ble observert i den gruppen med rotter som fikk den høyeste dosen (200 mg/kg). Forekomsten av disse neoplasmene assosieres med pantoprazolinduserte endringer i nedbrytningen av tyroksin i rotteleveren. Siden terapeutisk dose hos mennesker er lav, forventes ingen bivirkninger i tyreoida.

I en peri-postnatal reproduksjonsstudie hos rotter designet for å undersøke beinutvikling, ble det observert tegn på toksisitet hos avkom (mortalitet, lavere gjennomsnittlig kroppsvekt, lavere gjennomsnittlig økning av kroppsvekt og redusert beinvekst) ved eksponeringer ( $C_{max}$ ) som var omtrent 2 ganger høyere enn klinisk eksponering hos mennesker. Ved slutten av restitusjonsfasen var beinparametere like på tvers av gruppene, og kroppsvekt hadde også en reverserende tendens etter en legemiddelfri restitusjonsperiode. Den økte mortaliteten er bare rapportert hos rotteunger som fortsatt dier (opptil 21 dager gamle), noe som er estimert å tilsvare barn opp til 2 års alder. Det er usikkert hvilken relevans dette funnet har for den pediatriske populasjonen. I en tidligere peri-postnatal studie med noe lavere doser hos rotter, ble det ikke observert noen bivirkninger ved en dose på 3 mg/kg, sammenliknet med en lav dose på 5 mg/per kg i denne studien.

Undersøkelser har ikke gitt noen resultater som tyder på nedsatt fertilitet eller teratogene effekter. Hos rotter ble det observert økt placentapermeabilitet ved slutten av svangerskapet. Dette ga økt pantoprazolkonsentrasjon hos fosteret like før fødselen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

V012 checked 29-Aug-2023 GF

Tablettkjerne:

mannitol  
natriumkarbonat  
natriumstivelseglykolat (type A)  
butylert metakrylatkopolymer, basisk (Eudragit E PO)  
kalsiumstearat

Innerdrasjering:

hypromellose  
titandioksid (E171)  
talkum  
makrogol 400  
natriumlaurylsulfat

Enterodrasjering:

metakrylsyreetylakrylatkopolymer, dispersjon  
propylenglykol  
gult jernoksid (E172)  
titandioksid (E171)  
talkum

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

4 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

HDPE-tablettbeholder: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Blister: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE-tablettbeholder med PP-lokk og tørkemiddel.

Aluminium/aluminium blisterpakning.

Pakningsstørrelser:

HDPE-tablettbeholder: 30, 100, 250 tabletter

Blister: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletter og 10 x 14 tabletter (sykehuspakning)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjordur

V012 checked 29-Aug-2023 GF

Island

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

07-4731

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

23.10.2008 / 03.05.2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

14.12.2023