

PRODUKTRESUMÉ

for

Pantoprazol "Actavis", pulver til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
24976

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Pantoprazol "Actavis"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Et hætteglas indeholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat)

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Et hætteglas indeholder 5,0 mg natriumcitratdihydrat og natriumhydroxid q.s.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvid eller næsten hvid, ensartet porøs kage.

Efter rekonstitution af opløsningen med 10 ml 0,9 % NaCl-opløsning er pH-værdien ca. 10, og osmolaliteten er ca. 382 mOsm/kg.

Efter rekonstitution af opløsningen med yderligere 100 ml 0,9 % NaCl-opløsning eller 5 % glucoseopløsning er pH-værdien henholdsvis ca. 9 og 8,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Refluksøsofagitis
- Ulcus ventriculi og ulcus duodeni
- Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Lægemidlet bør gives af en læge eller sygeplejerske under lægetilsyn.

Pantoprazol bør kun gives intravenøst, hvis oral anvendelse ikke er muligt. Der foreligger data for intravenøs anvendelse i op til 7 dage. Så snart oral anvendelse er mulig, skal den intravenøse behandling med pantoprazol seponeres og erstattes af 40 mg pantoprazol per os.

Dosering:

Ulcus ventriculi og ulcus duodeni, refluksøsofagitis

Den anbefalede intravenøse dosis er 1 hætteglas pantoprazol (40 mg) dagligt.

Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion

Ved langtidsbehandling af Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion bør behandlingen indledes med en daglig dosis på 80 mg pantoprazol i.v. Derefter kan doseringen op- eller nedtitreres efter behov vejledt af en bestemmelse af mavesyresekretion. Døgndoser over 80 mg bør deles og gives som to daglige administrationer. Doseringen kan øges midlertidigt til over 160 mg, men dette dosisniveau må ikke anvendes længere end nødvendigt for at opnå passende regulering af mavesyren.

Hvis der opstår behov for hurtig regulering af syreniveauet, vil en startdosis på 2 x 80 mg pantoprazol i.v. være tilstrækkelig til at nedsætte syreproduktionen til det ønskede niveau (<10 mEq/time) i løbet af en time hos de fleste patienter.

Særlige populationer

Pædiatrisk population:

Erfaring med behandling af børn er begrænset, og pantoprazol i.v. bør ikke anvendes til patienter under 18 år, så længe der ikke foreligger flere data.

Nedsat leverfunktion:

Den daglige dosis bør ikke overstige 20 mg pantoprazol (½ hætteglas med 40 mg pantoprazol) hos patienter, der lider af stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Ældre:

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos ældre patienter.

Administration:

Der tilberedes en brugsfærdig opløsning i 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske. Vejledning i tilberedning: se pkt. 6.6. Den tilberedte opløsning kan gives med det samme eller efter blanding med 100 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 55 mg/ml (5 %).

Efter tilberedning skal opløsningen anvendes i løbet af 12 timer (se pkt. 6.3).

Lægemidlet skal indgives intravenøst over 2-15 minutter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I tilfælde af advarselstegn

I tilfælde af advarselstegn (fx væsentlig utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysfagi, hæmatemese, anæmi eller melæna) samt ved mistænkt eller påvist ulcus ventriculi skal muligheden for malign sygdom udelukkes, da behandling med pantoprazol kan lindre symptomerne og derved sinke diagnosen.

Hvis symptomerne varer ved til trods for adækvat behandling, bør yderligere udredning overvejes.

Nedsat leverfunktion

Leverenzymen bør monitoreres under behandlingen hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Hvis leverenzymen stiger, skal behandlingen seponeres. (se også pkt. 4.2).

Samtidig behandling med atazanavir

Atazanavir bør ikke anvendes samtidig med protonpumpehæmmere (se pkt. 4.5). Hvis der er tvingende indikation for atazanavir i kombination med en protonpumpehæmmer, bør behandlingen gives under nøje klinisk monitorering (fx viral load), og samtidig bør doseringen af atazanavir øges til 400 mg og kombineres med 100 mg ritonavir. Dosis bør ikke overstige 20 mg pantoprazol dagligt.

Bakterielle mave-tarminfektioner

Som alle protonpumpehæmmere (PPI) kan pantoprazol forventes at forhøje forekomsten af de bakterier, der normalt findes i den øvre mave-tarm-kanal. Behandling med pantoprazol kan føre til en lettere øget risiko for mave-tarm-infektioner, der skyldes bakterier (fx Salmonella og Campylobacter).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pantoprazols påvirkning af absorptionen af andre lægemidler

På grund af omfattende og langvarig hæmning af mavesyresekretion kan pantoprazol reducere absorptionen af lægemidler, hvis biotilgængelighed beror på pH-værdien i mavesækken. Det gælder fx visse antimykotika af azoltypen såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol og andre lægemidler såsom erlotinib.

HIV-midler (atazanavir)

Samtidig behandling med atazanavir eller andre HIV-midler med pH-afhængig absorption og protonpumpehæmmere kan medføre et væsentligt fald i HIV-midlernes biotilgængelighed og påvirke effekten af disse lægemidler. Protonpumpehæmmere bør derfor ikke anvendes samtidig med atazanavir (se pkt. 4.4).

Kumarin-antikoagulantia (phenprocoumon og warfarin)

Selv om der ikke i kliniske farmakokinetiske forsøg er observeret interaktion under samtidig behandling med phenprocoumon eller warfarin, foreligger der nogle få isolerede indberetninger af forandringer i International Normalised Ratio (INR) ved samtidig behandling efter markedsføring af lægemidlet. Det anbefales derfor, at patienter i behandling med kumarin-antikoagulantia (fx phenprocoumon eller warfarin) monitoreres for protrombintid/INR efter indledning, afslutning eller ved uregelmæssig brug af pantoprazol.

Andre interaktionsundersøgelser

Pantoprazol metaboliseres i vid ustrækning i leveren via cytochrom P450-enzymssystemet. Stoffet omdannes hovedsagelig ved CYP2C19-demethylering, og andre stofskifteprocesser omfatter CYP3A4-oxidering.

Interaktionsundersøgelser med lægemidler, der også omdannes ved disse processer, såsom carbamazepin, diazepam, glibenclamid, nifedipin og et oralt kontraceptivum, der indeholdt levonorgestrel og ethinylestradiol, viste ingen klinisk signifikante interaktioner.

Resultater fra en række interaktionsundersøgelser har vist, at pantoprazol ikke påvirker omsætningen af aktive stoffer, der metaboliseres af CYP1A2 (såsom koffein, theophyllin), CYP2C9 (såsom piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom ethanol), eller ikke interfererer med absorption af digoxin forbundet med P-glykoprotein.

Samtidig brug af PPI'er og methotrexat (primært i høj dosis), kan hæve og forlænge serumværdier af methotrexat og/eller dets metabolit hydroxymethotrexat, hvilket muligvis kan medføre methotrexat-toksicitet. Det kan overvejes midlertidigt at seponere PPI'en hos patienter, der modtager behandling med en høj dosis methotrexat.

Der er ikke konstateret interaktion med samtidig administrerede antacida.

Der er også udført interaktionsundersøgelser, hvor pantoprazol blev anvendt samtidig med et af følgende antibiotika: clarithromycin, metronidazol, amoxicillin. Der sås ingen interaktioner af klinisk relevans.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Data for anvendelse af pantoprazol til gravide er utilstrækkelige. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Pantoprazol må kun anvendes til gravide på tvingende indikation.

Amning:

Dyreforsøg har vist, at pantoprazol udskilles i moderdyrets mælk. Der er indberettet udskillelse i human mælk. Ved beslutning om at fortsætte/indstille amningen eller fortsætte/indstille terapien med pantoprazol skal der tages højde for fordelene ved amning for barnet og fordelene ved pantoprazolbehandling for moderen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der kan forekomme bivirkninger i form af svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). I tilfælde af påvirkning bør patienten ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ca. 5 % af patienterne kan forvente at få bivirkninger. De hyppigst indberettede bivirkninger er diarré og hovedpine, som begge optræder hos ca. 1 % af patienterne.

Bivirkninger indberettet for pantoprazol fremgår af tabellen nedenfor inddelt efter hyppighed som følger:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). For bivirkningerne indberettet for det markedsførte præparat er det ikke muligt at angive hyppigheden, og de omtales derfor som "hyppighed ikke kendt".

Inden for hver angivet hyppighedsgruppering anføres bivirkningerne med faldende sværhedsgrad.

Hyppighed	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
System- organklasse					
Blod og lymfesystem				Trombocytopeni, leukopeni	
Immunsystemet			Overfølsomhed (inklusive anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock)		
Metabolisme og ernæring			Hyperlipidæmi og forhøjede lipider (triglycerider, kolesterol), vægtforandringer		Hyponatriæmi
Psyiske forstyrrelser		Søvnforstyrrelser	Depression (og forværring deraf)	Desorientering (og forværring deraf)	Hallucinationer, konfusion (især hos disponerede patienter, samt forværring af eksisterende symptomer)
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed			
Øjne			Synsforstyrrelser/ uskarpt syn		

Hyppighed System- organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Mave- tarmkanalen		Diarré, kvalme/ opkastning, udspiling og oppustethed af abdomen, obstipation, mundtørhed, abdominal- smerter og ubehag.			
Lever og galdeveje		Forhøjede leverenzymmer (aminotransfe- raser, γ -GT)	Forhøjet bilirubin		Lever-skader, gulsot, leversvigt
Hud og subkutane væv		Hududslæt/ eksantem/ eruption, pruritus	Urticaria, angioødem		Stevens- Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, foto- sensibilitet
Knogler, led, muskler og bindevæv			Artralgi, myalgi		
Nyrer og urinveje					Interstitiel nephritis
Det reproduktive system og mammæ			Gynækomasti		
Almene symptomer og reaktioner på administra- tionsstedet	Trombo- flebitis ved injektions- stedet	Asteni, træthed og utilpashed	Forhøjet legems- temperatur, perifert ødem		

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: sst@sst.dk

4.9 Overdosering

Ingen kendte symptomer på overdosering hos mennesker.

Systemisk eksponering for op til 240 mg intravenøst pantoprazol over 2 minutter var veltolereret. Da pantoprazol bindes til protein i væsentlig grad, kan det ikke umiddelbart fjernes med dialyse.

Det er ikke muligt at anbefale en specifik behandling i tilfælde af overdosering med kliniske tegn på forgiftning ud over symptomatisk og understøttende behandling.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Protonpumpehæmmere, ATC-kode: A 02 BC 02.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er et substitueret benzimidazol, som hæmmer sekretion af saltsyre i maven ved specifik påvirkning af parietalcellernes protonpumper.

Pantoprazol konverteres til den aktive form i parietalcellernes sure miljø, hvor det hæmmer K^+/H^+ -ATPasen, dvs. slutstadiet i ventriklens produktion af saltsyre. Hæmningen er dosisafhængig og berører såvel basal som stimuleret syresekretion. De fleste patienter opnår symptomfrihed i løbet af 2 uger. Som ved behandling med andre protonpumpehæmmere og H_2 -receptorantagonister nedsætter pantoprazol surhedsgraden i ventriklen, hvorved forekomsten af gastrin øges proportionalt med reduktionen i surhed. Stigningen i gastrin er reversibel. Da pantoprazol binder til enzymet distalt for cellereceptorniveauet, kan det hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme, uanset om lægemidlet gives peroralt eller intravenøst.

De fastende gastrinværdier stiger under pantoprazolbehandlingen. Ved kortere tids behandling vil værdierne i de fleste tilfælde ikke overstige øvre normalgrænse. Under langtidsbehandling fordobles gastrinværdierne i de fleste tilfælde. En voldsom stigning forekommer dog kun i enkeltstående tilfælde. Som følge heraf er en let til moderat stigning i antallet af specifikke endokrine celler i ventriklen observeret hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (svarende til adenomatoid hyperplasi). Dannelse af karcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) og ventrikelkarcinoider, som blev påvist i

dyreforsøg (se pkt. 5.3), er dog endnu ikke set hos mennesker ifølge resultaterne fra de hidtil udførte kliniske forsøg.

Dyreforsøg har vist, at det ikke helt kan udelukkes, at langtidsbehandling med pantoprazol af over et års varighed indvirker på skjoldbruskkirtlens endokrine parametre.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generel farmakokinetik

Farmakokinetikken ændres ikke efter en enkelt dosis eller gentagne doser. I dosisområdet 10-80 mg er pantoprazols plasmakinetik lineær efter såvel peroral som intravenøs administration.

Fordeling

Ca. 98 % af pantoprazol bindes til plasmaprotein. Fordelingsvolumen er ca. 0,15 l/kg.

Elimination

Pantoprazol metaboliseres næsten udelukkende i leveren. Stoffet omdannes især ved CYP2C19-demetylering efterfulgt af sulfatkonjugering, mens andre stofskifteprocesser omfatter CYP3A4-oxidation. Den terminale halveringstid er ca. 1 time, og clearance er ca. 0,1 l/time/kg. Hos enkelte forekom forsinket elimination. På grund af pantoprazols specifikke binding til parietalcellernes protonpumper korrelerer halveringstiden ikke med den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretion).

Pantoprazols metabolitter udskilles primært via nyrerne (omkring 80 %), mens resten udskilles med fæces. Hovedmetabolitten i såvel serum som urin er desmethylpantoprazol, som konjugeres med sulfat. Halveringstiden er ikke meget længere for hovedmetabolitten (omkring 1,5 time) end for pantoprazol.

Patientkarakteristika/særlige populationer:

Ca. 3 % af befolkningen i Europa mangler et velfungerende CYP2C19-enzym og har derfor dårlig metabolisme. Hos disse individer katalyseres omsætningen af pantoprazol formentlig især af CYP3A4. Efter indgift af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol var gennemsnitligt AUC for plasmakonzentration over tid ca. 6 gange højere hos individer med dårlig metabolisme end hos dem, der har et velfungerende CYP2C19-enzym og dermed god metabolisme. Gennemsnitlig maksimal plasmakonzentration var forhøjet med ca. 60 %. Disse fund påvirker dog ikke doseringen af pantoprazol.

Dosisreduktion anbefales ikke ved administration af pantoprazol til patienter med nedsat nyrefunktion, inklusive dialysepatienter. Som hos raske personer er pantoprazols halveringstid kort. Kun meget små mængder pantoprazol kan fjernes ved dialyse. Selv om hovedmetabolitten har en moderat forlænget halveringstid (2-3 timer), er udskillelsen stadig hurtig, og akkumulation finder således ikke sted.

Selv om halveringstiden steg til 7-9 timer, og AUC-værdierne steg med faktor 5-7 hos patienter med levercirrose (klasse A og B i henhold til *Child*), sås kun en mindre stigning i maksimal serumkoncentration med faktor 1,5 i forhold til hos raske forsøgspersoner.

En mindre stigning i AUC og C_{max} hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre har heller ingen klinisk betydning.

Børn

Efter indgift af en enkelt intravenøs dosis pantoprazol på 0,8 eller 1,6 mg/kg hos børn på 2-16 år sås ingen signifikant forbindelse mellem clearance af pantoprazol og alder og vægt. AUC og fordelingsvolumen svarede til data fra voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt genotoksicitet.

I de toårige karcinogenicitetsforsøg med rotter blev der påvist neuroendokrin neoplasie. Desuden blev der i formaven hos rotter fundet planocellulære papillomer. Den mekanisme, der bevirker, at substituerede benzimidazoler danner ventrikelkarcinoider, er undersøgt nøje. Det førte til den konklusion, at det er en sekundær reaktion på de massivt forhøjede serumgastrinkoncentrationer, som forekommer hos rotter under behandling med kronisk høje doser. I det toårige forsøg med gnavere sås en øget forekomst af levertumorer hos rotter og hos hunmus, hvilket blev fortolket som en konsekvens af pantoprazols høje omsætningshastighed i leveren.

Hos den gruppe rotter, der fik den højeste dosis (200 mg/kg), sås en mindre stigning i forekomsten af neoplastiske forandringer i skjoldbruskkirtlen. Forekomsten af disse neoplastiske forandringer sættes i forbindelse med pantoprazol-inducerede forandringer i nedbrydning af thyroxin i rotteleveren. Da den terapeutiske dosis hos mennesker er lav, forventes ingen skadelige virkninger på skjoldbruskkirtlen.

I dyrereproduktionsforsøg er der set tegn på lettere føtotoksicitet ved doser over 5 mg/kg. Undersøgelser påviste ikke nedsat fertilitet eller teratogen effekt.

Passage af placenta blev undersøgt hos rotter, hvor den fandtes at stige med fremskreden drægtighed. Som følge heraf øges koncentrationen af pantoprazol hos fostret kort før fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumcitratdihydrat
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

I den originale salgsemballage: 3 år

Efter rekonstitution eller både rekonstitution og fortynding er der dokumenteret kemisk og fysisk holdbarhed efter åbning i 12 timer ved 25 °C. Det rekonstituerede eller rekonstituerede og fortyndede lægemiddel må ikke opbevares i køleskab.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme.

Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er andre opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

15 ml farveløst hætteglas af type I-glas med grå chlorbutylprop og en flip-off aluminiumshætte med 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10 og 20 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

En brugsfærdig intravenøs injektionsvæske fremstilles ved at injicere 10 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) i hætteglasset med det frysetørrede pulver. Den rekonstituerede opløsning skal være klar og farveløs. Opløsningen kan anvendes med det samme eller efter tilsætning af 100 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 50 mg/ml (5 %). Beholderen til fortynding af opløsningen skal være af glas eller plast.

Pantoprazol "Actavis" 40 mg, pulver til injektionsvæske, opløsning, må ikke tilberedes eller blandes med andre solvenser end de her nævnte.

Lægemidlet skal indgives intravenøst over 2-15 minutter.

Hætteglassets indhold er beregnet til en enkelt dosis. Hvis hætteglasset indeholder rester af præparatet, eller hvis det har ændret udseende (fx hvis det er uklart eller har dannet bundfald), bør præparatet destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

Repræsentant

Actavis A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

43141

- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
29. september 2008 (Pantoprazol ”Actavis”, enterotabletter)
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
25. juli 2014