

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pantoprazol Krka 20 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 20 mg pantoprazol (som pantoprazolnatriumseskvihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

- Sorbitol: 18 mg/tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

En svakt gulbrun, oval, lett bikonveks tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne og ungdom fra 12 år

Symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom.

Langtidsbehandling og forebygging av tilbakefall ved refluksøsofagitt.

Voksne

Forebygging av gastroduodenalsår indusert av ikke-selektive ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) hos risikopasienter med behov for kontinuerlig NSAID-behandling (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom fra 12 år

Symptomatisk gastroøsofageal refluks

Anbefalt dose er én Pantoprazol Krka 20 mg daglig. Symptomlindring oppnås vanligvis etter 2–4 uker. Hvis det ikke er tilstrekkelig, vil det vanligvis oppnås symptomlindring etter ytterligere 4 uker. Når symptomlindring er oppnådd, kan tilbakefall kontrolleres ved bruk av 20 mg daglig ved behov. Overgang til kontinuerlig behandling kan vurderes dersom tilfredsstillende symptomkontroll ikke oppnås ved behandling ved behov.

Langtidsbehandling og forebygging av tilbakefall ved refluksøsofagitt

Ved langtidsbehandling anbefales en vedlikeholdsdose på 20 mg Pantoprazol Krka daglig. Ved tilbakefall økes dosen til 40 mg pantoprazol daglig. Pantoprazol Krka 40 mg kan da benyttes. Etter tilheling av tilbakefall kan dosen reduseres igjen til 20 mg pantoprazol.

Voksne

Forebygging av gastroduodenalsår forårsaket av ikke-selektive ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) hos risikopasienter med behov for kontinuerlig NSAID-behandling
Anbefalt dose er én Pantoprazol Krka 20 mg daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre.

Nedsatt leverfunksjon

En døgndose på 20 mg pantoprazol bør ikke overskrides hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Barn under 12 år

Pantoprazol Krka anbefales ikke til barn under 12 år da det foreligger begrensede data om sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, substituert benzimidazol, sorbitol eller ovenfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør leverenzymer sjekkes regelmessig under behandling med pantoprazol, spesielt ved langtidsbruk. Ved leverenzymøkninger bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Bruk sammen med NSAIDs

Bruk av Pantoprazol Krka til forebygging av gastroduodenalsår forårsaket av ikke-selektive ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) bør begrenses til pasienter med behov for kontinuerlig NSAID-behandling og økt risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Risikoen bør vurderes ut fra individuelle risikofaktorer, f.eks. høy alder (>65 år), anamnese med mage- eller duodenalsår eller øvre gastrointestinalblødning.

Gastrisk malignitet

Symptomatisk respons på pantoprazol kan maskere symptomer på gastrisk malignitet og kan forsinke diagnose. Ved forekomst av alvorlige symptomer (for eksempel utilsiktet vekttap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, blodig oppkast, anemi eller blodig avføring) og hvis det foreligger eller er mistanke om magesår, skal malignitet utelukkes.

Ytterligere utredning skal vurderes dersom symptomene vedvarer til tross for adekvat behandling.

Bruk sammen med 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 punkt 4.5).

Effekt på absorpsjon av vitamin B12

Pantoprazol kan, som andre syrehemmende legemidler, redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør tas hensyn til ved langtidsbehandling av pasienter med reduserte vitamin B12-lagre eller risikofaktorer for redusert vitamin B12-absorpsjon eller hvis respektive kliniske symptomer observeres.

Langtidsbehandling

Ved langtidsbehandling, spesielt over 1 år, bør pasienter overvåkes regelmessig.

Gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier

Behandling med Pantoprazol Krka kan gi noe økt risiko for gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier som *Salmonella* og *Campylobacter* og *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere (PPI) som pantoprazol i minst tre måneder, og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi som tretthet, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi kan forekomme, men de kan starte snikende og bli oversett. Hypomagnesemi kan føre til hypokalsemi og/eller hypokalemi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemien (og hypomagnesemi assosiert med hypokalsemi og/eller hypokalemi) seg etter magnesiumbehandling og seponering av PPI.

For pasienter som forventes å være under langvarig behandling eller som tar protonpumpehemmere sammen med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivåene før oppstart og med jevne mellomrom under behandling med protonpumpehemmere.

Benfrakturer

Protonpumpehemmere kan gi noe økning i risiko for frakturer i hofte, håndledd og ryggrad, særlig hvis de brukes i høye doser og over lengre tid (> 1 år). Dette gjelder hovedsakelig hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den samlede risikoen for frakturer med 10-40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose skal motta behandling i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer, og skal ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE) Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE). Hvis lesjoner oppstår, spesielt på soleksponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Pantoprazol Krka 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 Krka 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.

Pantoprazol Krka inneholder sorbitol og natrium

Dette legemidlet inneholder 18 mg sorbitol i hver tablett.

Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og 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 andre legemidler hvor gastrisk pH er en avgjørende faktor for oral biotilgjengelighet, for eksempel noen antifungale azoler som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol og andre legemidler som erlotinib.

HIV-proteasehemmere

Samtidig inntak av pantoprazol og HIV-proteasehemmere, der absorpsjonen er avhengig av sur intragastrisk pH, som atazanavir, anbefales ikke på grunn av signifikant reduksjon i biotilgjengelighet av disse (se punkt 4.4).

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

Antikoagulantia av kumarintypen (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

Samtidig bruk av høye doser metotreksat (f.eks. 300 mg) og protonpumpe-hemmere er rapportert å øke metotreksat-nivå hos noen pasienter. I tilfeller hvor høydose metotreksat brukes, for eksempel ved kreft og psoriasis, kan det derfor være nødvendig å vurdere en midlertidig seponering av pantoprazol.

Andre interaksjonsstudier

Pantoprazol metaboliseres i utstrakt grad i leveren via cytokrom P450-enzymsystemet. Hovedmetaboliseringsveien er demetylering via CYP2C19. Andre metaboliseringsveier inkluderer oksidering via CYP3A4.

Interaksjonsstudier med andre legemidler som også metaboliseres via disse veiene, for eksempel karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin og et oralt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel og etinyløstradiol, avdekket ingen klinisk signifikante interaksjoner.

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

Resultater fra en rekke interaksjonsstudier demonstrerer at pantoprazol ikke påvirker metabolismen av aktive stoffer som metaboliseres via CYP1A2 (som koffein, teofyllin), CYP2C9 (for eksempel piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (for eksempel metoprolol), CYP2E1 (for eksempel etanol). Pantoprazol har heller ingen effekt på p-glycoprotein-relatert absorpsjon av digoksin.

Ingen interaksjoner er påvist ved samtidig bruk av antacida.

Det er også utført interaksjonsstudier med pantoprazol brukt sammen med respektive antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoksisillin). Ingen klinisk signifikante interaksjoner ble påvist.

Legemidler som hemmer eller induserer CYP2C19

Hemmere av CYP2C19 som fluvoksamin kan øke systemisk eksponering av pantoprazol.

Dosejustering bør overveies for pasienter på langtidsbehandling med høye doser av pantoprazol, og de med nedsatt leverfunksjon.

Enzyminduktorer som påvirker CYP2C19 og CYP3A4 som rifampicin og Johannesurt (*Hypericum perforatum*), kan redusere plasmakonsentrasjoner av PPI som metaboliseres via disse enzymsystemene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av pantoprazol. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Pantoprazol Krka under graviditet.

Amming

Dyrestudier har vist at pantoprazol utskilles i morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pantoprazol i morsmelk hos mennesker, men det er rapportert om utskillelse av pantoprazol i morsmelk hos mennesker. 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 behandling med Pantoprazol Krka skal avsluttes/avstås fra, avhengig av hvor viktig ammingen er for barnet og hvor viktig behandling med Pantoprazol Krka er for moren.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pantoprazol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan forekomme (se punkt 4.8). Personer som opplever dette, skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Omkring 5 % av pasientene kan forvente å oppleve bivirkninger.

Tabellen nedenfor inneholder en oversikt over bivirkningene rapportert for pantoprazol, rangert i henhold til følgende frekvensklassifisering:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

For alle bivirkninger rapportert etter markedsføring, er det umulig å fastsette en bivirkningsfrekvens. Derfor står de angitt med "ikke kjent" som frekvens.

Innenfor hver frekvensgruppe står bivirkningene oppgitt med de mest alvorlige først.

Tabelloversikt over bivirkninger

Tabell 1. Bivirkninger av pantoprazol rapportert i kliniske studier og etter markedsføring

Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Organklasse-					

System					
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Agranulocytose	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hyper sensitivitet (inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hyperlipidemi og lipidøkning (triglyserider, kolesterol), vektendringer		Hyponatremi, hypomagnesiemi (se pkt. 4.4) hypokalsemi ¹ , hypokalemi ¹
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyrrelser	Depresjon (og alle forverring)	Desorientering (og alle forverring)	Hallusinasjoner, forvirring (spesielt hos predisponerte pasienter, samt forverring av disse symptomene i tilfelle tidligere forekomst)
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet	Smaksforstyrrelser		Parestesi
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser / tåkesyn		
Gastrointestinale sykdommer	Kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)	Diaré Kvalme, oppkast, Abdominal distensjon og oppblåsthet, forstoppelse, Tørr munn, Abdominal smerte og ubehag			Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i leverenzymmer (transaminaser, γ -GT)	Bilirubinøkning		Hepatocellulær skade, gulsott, hepatocellulær svikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett/eksanterm/erupsjon, pruritus	Urtikaria; angioneurotisk ødem		Stevens-Johnsonsyndrom, Lyells

					syndrom, erythema multiforme, lysfølsomhet, subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Fraktur i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasme ²
Sykdommer i nyre og urinveier					Tubolointerstitiell nefritt (TIN) (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, utmattelse og utilpasshet	Økning i kroppstemperatur, perifert ødem		

¹ Hypokalsemi og/eller hypokalemi kan være relatert til forekomsten av hypomagnesemi (se pkt. 4.4)

² Muskelspasme 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

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen kjente symptomer på overdose hos mennesker.

Systemisk eksponering overfor doser på inntil 240 mg gitt intravenøst over 2 minutter har vært tolerert godt.

Håndtering

Pantoprazol har høy proteinbindingsgrad og er ikke lett dialyserbart.

I tilfelle overdosering med kliniske tegn på forgiftning, foreligger det ingen spesifikke anbefalinger om behandling bortsett fra symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protonpumpehemmere; ATC-kode: A02B C02

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er et substituert benzimidazol som hemmer sekresjonen av saltsyre i magesekken ved spesifikk blokkering av parietalcellenes protonpumper.

Pantoprazol omdannes til sin aktive form i parietalcellenes sure miljø, der det hemmer H⁺, K⁺-ATPase-enzymet, det vil si det siste trinnet i produksjonen av saltsyre i magesekken. Hemmingen er doseavhengig og påvirker både basal og stimulert syresekresjon. Hos de fleste pasienter oppnås symptomfrihet innen 2 uker. Som andre protonpumpehemmere og H₂-blokkere gir pantoprazol redusert surhetsgrad i magesekken og dermed en gastrinøkning som er proporsjonal med den reduserte surhetsgraden. Gastrinøkningen er reversibel. Da pantoprazol bindes til enzymet distalt fra cellereseptornivået, kan substansen påvirke saltsyresekresjonen uavhengig av stimuli fra andre substanser (acetylcholin, histamin, gastrin). Effekten er den samme når legemidlet gis oralt og intravenøst.

Farmakodynamiske effekter

Fastende gastrinverdier øker ved pantoprazolbehandling. Ved korttidsbruk overskrider de vanligvis ikke øvre normalgrense. Ved langtidsbruk doubles vanligvis gastrinnivået. Uttalt økning forekommer imidlertid kun i isolerte tilfeller. Som følge ses en lett til moderat økning i antall spesifikke endokrine (ECL)-celler i magesekken hos et mindretall av tilfeller ved langtidsbruk (lett til adenomatoid hyperplasi). I henhold til hittil utførte studier (se pkt. 5.3) er imidlertid ikke dannelse av karsinoide forstadier (atypisk hyperplasi) eller gastriske karsinoider, som funnet i dyrestudier (se punkt 5.3), observert hos mennesker.

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 litteraturreportar 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.

Dyrestudier har vist at påvirkning av endokrine thyroideaparametre ikke kan utelukkes helt ved langtidsbruk av pantoprazol i mer enn ett år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pantoprazol absorberes raskt og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås allerede etter en oral enkeltdose på 20 mg. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon er 1–1,5 mikrogram/ml ca 2–2,5 timer etter dosering, og disse verdiene endres ikke ved gjentatt dosering. Terminal halveringstid er ca 1 time. Forsinket eliminasjon er vist i noen få tilfeller. På grunn av den spesifikke bindingen av pantoprazol til parietalcellenes protonpumper korrelerer ikke eliminasjonshalveringstiden med den mye lengre virketiden (hemming av syresekresjon). Farmakokinetikken er lik ved enkelt- og gjentatt dosering. I doseområdet 10 til 80 mg er pantoprazols plasmakinetikk lineær etter både oral og intravenøs dosering.

Absolutt biotilgjengelighet for tablettene var omkring 77 %. Samtidig fødeinntak påvirket ikke AUC, maksimal serumkonsentrasjon eller biotilgjengelighet. Kun variasjonen i absorpsjonshastighet vil øke ved samtidig fødeinntak.

Distribusjon

Pantoprazols serumproteinbinding er omkring 98 %. Distribusjonsvolum er omkring 0,15 l/kg.

Biotransformasjon

Substansen metaboliseres nesten utelukkende i lever. Hovedmetaboliseringsveien er demetylering via CYP2C19 med påfølgende sulfatkonjugering, andre metaboliseringsveier inkluderer oksidering via CYP3A4.

Eliminering

Terminal halveringstid er ca. 1 time og clearance er omkring 0,1 l/t/kg. Forsinket eliminasjon er vist i noen få tilfeller. På grunn av den spesifikke bindingen av pantoprazol til parietalcellenes protonpumper korrelerer ikke eliminasjonshalveringstiden med den mye lengre virketiden (hemming av syresekresjon).

Metabolittene fra pantoprazol utskilles hovedsakelig via nyrene (ca 80 %) og resten via fæces. Hovedmetabolitten i både serum og urin er desmetylpantoprazol som konjugeres med sulfat. Dens halveringstid (ca 1,5 timer) er ikke mye lengre enn pantoprazols.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig når pantoprazol gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert dialysepasienter). Som hos friske forsøkspersoner er pantoprazols halveringstid kort. Kun svært små pantoprazolmengder dialyseres. Selv om hovedmetabolitten har moderat forlenget halveringstid (2–3 timer), er utskillelsen rask, og akkumulering forekommer ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med levercirrhose (klasse A og B etter *Child*) er halveringstiden økt til mellom 3 og 6 timer og AUC-verdien er økt med en faktor på 3–5, men maksimal serumkonsentrasjon er bare lett økt med en faktor på 1,3 sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Eldre

En lett økning av AUC og C_{max} som ses hos eldre forsøkspersoner sammenlignet yngre er heller ikke klinisk relevant.

Langsomme omsettere

Omkring 3 % av Europas befolkning mangler et fungerende CYP2C19-enzym og disse kalles langsomme omsettere (PM). Hos disse katalyseres sannsynligvis metabolismen av pantoprazol av CYP3A4. Etter en enkeltdose på 40 mg pantoprazol var gjennomsnittsområdet under plasmakonsentrasjonskurven omkring 6 ganger høyere hos PM enn hos personer med et fungerende CYP2C19-enzym. Gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjoner ble økt med omkring 60 %. Disse funnene har ingen innvirkning på doseringen av pantoprazol.

Pediatrisk populasjon

Etter administrering av oral enkeltdose på 20 eller 40 mg pantoprazol til barn mellom 5 og 16 år, lå AUC og C_{max} innenfor området for tilsvarende verdier hos voksne.

Etter administrering av intravenøse enkeltdoser på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol til barn mellom 2 og 16 år, var det ingen signifikant sammenheng mellom pantoprazolclearance og alder eller vekt. AUC og distribusjonsvolum samsvarte med dataene for 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.

En toårig karsinogenitetsstudie med rotter viste nevroendokrine svulster. Det ble også sett plateepitelpapillomer i formagen hos rotter. Mekanismen bak dannelsen av gastriske karsinoider på grunn av substituerte benzimidazoler er nøyere undersøkt, og konklusjonen er at det er en sekundær reaksjon på de kraftige forhøyede serumnivåene av gastrin som oppstår hos rotter ved kronisk

høydosebehandling. I de toårige studiene med gnagere ble det observert økt antall leversvulster hos rotter og hunnmus, noe som ble tolket som en følge av rask pantoprazolmetabolisme i lever.

En liten økning av neoplastiske thyreoideaforandringer ble sett i den gruppen av rotter som fikk den høyeste dosen (200 mg/kg). Forekomsten av disse neoplasmene er forbundet med pantoprazolinduserte endringer i nedbrytningen av tyroksin i rottelever. Da den terapeutiske dosen hos mennesker er lav, ventes ingen skadelig thyreoideapåvirkning.

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 pediatrike 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, sammenlignet med en lav dose på 5 mg/per kg i denne studien.

Undersøkelser har ikke gitt holdepunkter for nedsatt fertilitet eller teratogene effekter. Hos rotter er det vist økt placentapassasje sent i drektigheten, med påfølgende økt pantoprazolkonsentrasjon hos fostre kort tid før fødsel.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mannitol

Krysspovidon (type A, type B)

Natriumkarbonat

Sorbitol (E420)

Kalsiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Povidon (K25)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Propylenglykol

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer

Natriumlaurylsulfat

Polysorbat 80

Makrogol 6000

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

HDPE-boks:

Holdbarhet etter at pakningen er åpnet er 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur

Blisterpakning: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (OPA/Aluminium/PVC-film og aluminiumsfolie) i eske.

Pakningsstørrelser på 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 og 140 enterotabletter.

HDPE-boks med silikagel tørremiddel i et manipuleringssikkert PP skrulokk.

Pakningsstørrelser på 100 og 250 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
S-118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4315

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2007-08-24

Dato for siste fornyelse: 2010-04-30

10. OPPDATERINGSDATO

20.10.2023