

1. LEGEMIDLETS NAVN

Somac 20 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 20 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett (tablett).

Gul, oval, bikonveks filmdrasjert tablett merket med "P 20" i brun trykkfarge på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Somac er indisert til voksne og ungdom ≥ 12 år ved:

- Symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom.
- Langtidsbehandling av refluksøsofagitt inkludert tilbakefallsprofylakse.

Somac er indisert til voksne ved:

- Forebygging av gastroduodenalsår induert av ikke-selektive ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) hos risikopasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom ≥ 12 år

Symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom

Anbefalt oral dose er én Somac 20 mg tablett daglig. Symptomfrihet sees vanligvis i løpet av 2-4 uker. Dersom bedring ikke sees, vil symptomfrihet normalt oppnås i løpet av ytterligere 4 uker. Ved oppnådd symptomfrihet kan tilbakefall behandles ved å bruke et regime på 20 mg én gang daglig, at én tablett tas ved behov. Bytte til kontinuerlig behandling kan overveies hvis tilfredsstillende symptomkontroll ikke kan opprettholdes med behandling ved behov.

Langtidsbehandling av refluksøsofagitt inkludert tilbakefallsprofylakse

Ved langtidsbehandling anbefales en vedlikeholdsdose på én Somac 20 mg tablett daglig, med økning til 40 mg pantoprazol daglig ved tilbakefall. Somac 40 mg tabletter kan da benyttes. Etter bedring av tilbakefall kan dosen igjen reduseres til Somac 20 mg tablett.

Voksne

Forebygging av gastroduodenalsår induisert av ikke-selektive ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) hos risikopasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling.

Anbefalt oral dose er én Somac 20 mg tablett daglig.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Daglig dose på 20 mg pantoprazol skal ikke overstiges hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Somac anbefales ikke hos barn < 12 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og effekt hos denne aldersgruppen (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

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

4.3. Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Leverenzymene hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon bør overvåkes jevnlig ved pantoprazolbehandling, spesielt ved langtidsbruk. Ved forhøyede leverenzymmer skal behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av NSAIDs

Bruk av Somac 20 mg for å forebygge gastroduodenalsår induisert av ikke-selektive, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) bør begrenses til pasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling, og som har en økt risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Den økte risikoen skal vurderes i henhold til individuelle risikofaktorer, f.eks. høy alder (> 65 år), tidligere tilfeller av ventrikel- eller duodenalsår eller blødning i øvre del av gastrointestinaltraktus.

Gastrisk malignitet

Symptomatisk respons på pantoprazol kan maskere symptomer på gastrisk malignitet og kan forsinke diagnose. Ved alarmerende symptomer (f.eks. signifikant utilsiktet vekttnap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, blodig oppkast, anemi eller blodig avføring) 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

Pantoprazol kan, som alle syrehemmende legemidler, redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grunn av mangel på eller fravær av saltsyre. Dette bør tas hensyn til hos pasienter med vitamin B12-mangel eller risikofaktorer for redusert vitamin B12-absorpsjon ved langtidsbehandling, eller hvis de respektive 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 Somac kan føre til en liten økt 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 (PPIs) som pantoprazol i minst 3 måneder, og i de fleste tilfeller i ett år. Alvorlige symptomer på hypomagnesemi, som fatigue, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi kan oppstå, men de kan komme snikende og overses. Hypomagnesemi kan føre til hypokalsemi og/eller hypokalemi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemien (og hypokalsemi og/eller hypokalemi forbundet med hypomagnesemi) seg etter magnesiumbehandling og seponering av PPI.

Helsepersonell bør vurdere måling av magnesiumnivåene før oppstart av PPI-behandling og periodisk underveis hos pasienter hvor enten langtidsbruk kan forventes eller som sammen med PPI behandles med digoksin eller andre legemidler (f.eks. diuretika) som kan forårsake hypomagnesemi.

Beinfrakturer

Protonpumpehemmere, særlig brukt i høye doser og over lang tid (> 1 år), kan i beskjeden grad øke risikoen for fraktur i hofte, håndledd og ryggrad, i hovedsak hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier antyder at protonpumpehemmere kan øke samlet risiko for fraktur med 10-40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør få behandling i henhold til gjeldende retningslinjer, og 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 dødelig, er rapportert i forbindelse med pantoprazol, med ukjent hyppighet (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 soleksponte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med atralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Somac 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 Somac stoppes minst fem dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Somac inneholder natrium

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 saltsyresekresjonen, kan pantoprazol påvirke absorpsjonen av legemidler hvor gastrisk pH er en avgjørende faktor for oral biotilgjengelighet, f.eks. noen antifungale azoler slik som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol og andre legemidler slik 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 pkt. 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 og justere dosen av hiv-proteasehemmer.

Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

Samtidig inntak av pantoprazol og warfarin eller fenprokumon påvirket 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

Det er rapportert at samtidig bruk av høydose metotreksat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehemmere øker metotreksatnivåer hos noen pasienter. I tilfeller hvor høydose metotreksat brukes, f.eks. ved kreft og psoriasis, kan det derfor være nødvendig å vurdere midlertidig seponering av pantoprazol.

Andre interaksjonsstudier

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

Ingen interaksjoner er påvist ved samtidig administrering av antacida.

Interaksjonsstudier har også blitt utført ved å gi pantoprazol samtidig med 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 bør overveies for pasienter på langtidsbehandling med høye doser av pantoprazol, og de med nedsatt leverfunksjon.

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

Interaksjoner med laboratorietester

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

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 pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Somac under graviditet.

Amming

Dyrestudier har vist at pantoprazol utskilles i brystmelk. 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 Somac skal avsluttes/avstås fra, avhengig av hvor viktig amming er for barnet og hvor viktig behandling med Somac er for moren.

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 fra tilgjengelige data).

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Organklasse					
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Agranulocytose	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hyper-sensitivitet (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 ⁽¹⁾ Hypokalemi ⁽¹⁾
Psykiatriske		Søvn-	Depresjon (og	Desorientering	Hallusinasjoner,

lidelser		forstyrrelser	alle forverring(er)	(og alle forverring(er))	forvirring (særlig hos predisponerte pasienter, samt forverring ved eksisterende symptomer)
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet	Smaksforstyrrelser		Parestesi
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser / tåkesyn		
Gastrointestinale sykdommer	Kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)	Diaré, kvalme / brekninger, abdominal distensjon og oppblåsthet, forstoppelse, munntørrhet, abdominal smerte og -ubehag			Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverenzym(er) (transaminaser, gamma-GT)	Økt bilirubin		Hepatocellulær skade, gulsott, hepatocellulær svikt
Hud- og underhudsykdommer		Utslett / eksantem / erupsjon, pruritus	Urticaria, 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 hoften, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasmer ⁽²⁾
Sykdommer i nyre- og urinveier					Tubulointerstitie II nefritt (TTN) (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, fatigue og uvelhet	Økt kroppstemperatur, perifert ødem		

¹. Hypokalsemi og/eller hypokalemi kan være forbundet med forekomst av hypomagnesemi (se pkt. 4.4)

². Muskelspasmer 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

Det er ingen kjente symptomer på overdosering hos 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: Protonpumpehemmer, ATC-kode: A02B C02

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 spesifikt 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 saltsyre. De fleste pasientene oppnår symptomfrihet innen 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 pH-økningen 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 legemidlet 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 doubles. 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 20 mg gitt oralt. Maksimal plasmakonsentrasjon (1 - 1,5 mikrogram/ml) nås ca. 2 - 2,5 timer etter administrering, og verdiene er de samme ved gjentatt dosering.

Farmakokinetikken endres ikke etter enkeltdoser eller gjentatt administrering. Pantoprazol utviser lineær farmakokinetikk i plasma i doseområdet 10 - 80 mg, både etter oral og intravenøs administrering.

Absolutt biotilgjengelighet for tablettene 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 tid til absorpsjon ("lag time") vil økes ved samtidig matinntak.

Distribusjon

Pantoprazols serumproteinbinding er ca. 98 %. Distribusjonsvolumet er ca. 0,15 liter/kg.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Terminal halveringstid er ca. 1 time og clearance er ca. 0,1 liter/time/kg. Hos 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, 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 ("poor metabolisers"). 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, "extensive metabolisers"). 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 til pantoprazol kort hos disse pasientene. Kun svært små mengder pantoprazol fjernes ved dialyse. Selv om hovedmetabolitten har en moderat forsinket halveringstid (2 – 3 timer), er utskillelsen likevel rask, 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 mellom 3 og 6 timer og AUC-verdier økte med en faktor på 3 - 5, økte maksimal serumkonsentrasjon kun svakt med en faktor på 1,3 sammenliknet med friske personer.

Eldre

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

Pediatrik 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 hos rotte ble det funnet neuroendokrine neoplasmer. I tillegg ble det funnet plateepitel-papillomer i rotte-formager. Mekanismen som fører til dannelse av ventrikelkarsinoider ved bruk av substituerte benzimidazoler har vært nøye studert, og det kan konkluderes at dette er en sekundær reaksjon på de massive forhøyede serumgastrinnivåene som oppstår hos rotten i løpet av kronisk høydosebehandling. I toårige studier i gnagere ble det observert et økt antall levertumorer hos rotter og hunn-mus, og dette skyldes trolig at pantoprazol brytes raskt ned 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 pantoprazol-induserte 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 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, 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 rotte ble det observert økt placentapermeabilitet ved slutten av drektighetsperioden. Dette ga økt pantoprazolkonsentrasjon hos avkommet like før fødselen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kjerne

Natriumkarbonat, vannfritt
Mannitol (E 421)
Krysspovidon
Povidon K90
Kalsiumstearat

Drasjering

Hypromellose
Povidon K25
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Polysorbat 80
Natriumlaurylsulfat
Trietylsitrat

Trykkfarge

Skjellakk
Rødt jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)
Amoniakkoppløsning, konsentrert

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakninger

3 år.

Bokser

Uåpnet: 3 år.
Etter anbrudd: 120 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med LDPE-skrukork.

7	enterotabletter
10	enterotabletter
14	enterotabletter
15	enterotabletter
24	enterotabletter
28	enterotabletter
30	enterotabletter
48	enterotabletter
49	enterotabletter
56	enterotabletter
60	enterotabletter
84	enterotabletter
90	enterotabletter
98	enterotabletter
98 (2 x 49)	enterotabletter
100	enterotabletter
112	enterotabletter

Sykehuspakninger med

50	enterotabletter
56	enterotabletter
84	enterotabletter
90	enterotabletter
112	enterotabletter
140	enterotabletter
140 (10 x 14) (5 x 28)	enterotabletter
150 (10 x 15)	enterotabletter
280 (20 x 14), (10 x 28)	enterotabletter
500	enterotabletter
700 (5 x 140)	enterotabletter

Blisters (ALU/ALU blister) uten pappforsterkning.

Blisters (ALU/ALU blister) med pappforsterkning (lommepakning).

7	enterotabletter
10	enterotabletter
14	enterotabletter
15	enterotabletter
24	enterotabletter
28	enterotabletter
30	enterotabletter
48	enterotabletter
49	enterotabletter
56	enterotabletter
60	enterotabletter
84	enterotabletter
90	enterotabletter
98	enterotabletter
98 (2 x 49)	enterotabletter
100	enterotabletter
112	enterotabletter
168	enterotabletter

Sykehuspakninger med

	50	enterotabletter
	56	enterotabletter
	84	enterotabletter
	90	enterotabletter
	112	enterotabletter
	140	enterotabletter
	50 (50 x 1)	enterotabletter
	140 (10 x 14) (5 x 28)	enterotabletter
	150 (10 x 15)	enterotabletter
	280 (20 x 14), (10 x 28)	enterotabletter
	500	enterotabletter
	700 (5 x 140)	enterotabletter

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

Takeda AS
Postboks 205
1372 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

99-4148

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.10.2001

Dato for siste fornyelse: 08-10-2006

10. OPPDATERINGSDATO

24.05.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no.