

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Pensa 20 mg enterotabletter
Pantoprazol Pensa 40 mg enterotabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pantoprazol Pensa 20 mg: En enterotablett innehåller 20 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).
Pantoprazol Pensa 40 mg: En enterotablett innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Pantoprazol Pensa 20 mg: En enterotablett innehåller 19 mg laktos.
Pantoprazol Pensa 40 mg: En enterotablett innehåller 38 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Pantoprazol Pensa 20 mg: Dragerad, gul, oval tablett, ca 9 mm lång.

Pantoprazol Pensa 40 mg: Dragerad, gul, oval tablett, ca 11 mm lång.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol Pensa 20 mg enterotabletter

För vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Symtomatisk gastroesofagal refluxsjukdom.

Långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit.

Vuxna

Profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakade av icke-selektiva, icke-sterioda antiinflammatoriska medel (NSAID) hos riskpatienter som behöver fortsatt NSAID-behandling (se avsnitt 4.4).

Pantoprazol Pensa 40 mg enterotabletter

För vuxna och ungdomar 12 år och äldre

- refluxesofagit

Vuxna

- i kombination med två lämpliga antibiotika vid eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med peptiska sår orsakade av denna mikroorganism.
- ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Symtomatisk gastroesofagal refluxsjukdom

Rekommenderad dos är en enterotablett Pantoprazol Pensa 20 mg dagligen. Symtomlindring erhålles vanligen inom 2-4 veckor. Är detta inte tillräckligt uppnås symtomlindring normalt efter ytterligare 4 veckors behandling. Då symtomlindring uppnåtts kan återkommande symtom kontrolleras med en dosering på 20 mg en gång dagligen vid behov. Om en tillfredsställande symtomkontroll inte uppnås genom behandling vid behov kan övergång till kontinuerlig behandling övervägas.

Behandling av refluxesofagit

En tablett Pantoprazol Pensa 40 mg dagligen. I enstaka fall kan dosen behöva dubblas (två tabletter Pantoprazol Pensa 40 mg dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. 4 veckors behandling krävs vanligtvis vid refluxesofagit. Om detta ej är tillräckligt uppnås vanligen utläkning efter ytterligare 4 veckor.

Långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit.

Vid långtidsbehandling rekommenderas en underhållsdos på en enterotablett Pantoprazol Pensa 20 mg dagligen. Vid återfall kan dosen ökas till 40 mg pantoprazol dagligen. Efter utläkning av återfallet kan dosen åter reduceras till 20 mg pantoprazol.

Vuxna

Profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakade av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) hos riskpatienter som behöver fortsatt NSAID-behandling.

Rekommenderad dos är en enterotablett Pantoprazol Pensa 20 mg dagligen.

Eradikering av *H. pylori* i kombination med två lämpliga antibiotika

Hos patienter som är *H. pylori*-positiva med ventrikelsår eller duodenalsår ska eradikering av bakterien ske genom kombinationsterapi. Officiella lokala (nationella) riktlinjer avseende bakterieresistens och korrekt användning och förskrivning av antibakteriella läkemedel ska beaktas. Beroende på resistensmönster kan någon av följande kombinationer användas för eradikering av *H. pylori*:

- a) En tablett Pantoprazol Pensa 40 mg två gånger dagligen
+ 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen
+ 500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- b) En tablett Pantoprazol Pensa 40 mg två gånger dagligen
+ 400-500 mg metronidazol två gånger dagligen (eller 500 mg tinidazol)
+ 250-500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- c) En tablett Pantoprazol Pensa 40 mg två gånger dagligen
+ 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen
+ 400-500 mg metronidazol två gånger dagligen (eller 500 mg tinidazol)

Vid kombinationsterapi för eradikering av *H. pylori* infektion ska den andra Pantoprazol Pensa 40 mg enterotabletten tas en timme före kvällsmåltiden. Kombinationsterapi är vanligtvis avsedd för 7 dagar men kan förlängas till maximalt 2 veckor. Om ytterligare behandling med Pantoprazol Pensa är indicerad för att säkerställa sårhäkning är det viktigt att dosrekommendationerna för duodenalsår och ventrikelsår följs. Om kombinationsterapi inte är ett alternativ, t.ex. om patienten har testat negativt för *H. pylori*, gäller följande riktlinje för dosering av Pantoprazol Pensa i monoterapi:

Behandling av ventrikelsår

En tablett Pantoprazol Pensa 40 mg dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (två tabletter Pantoprazol Pensa 40 mg dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan

behandling. 4 veckors behandling krävs vanligtvis vid ventrikelsår. Om detta ej är tillräckligt uppnås vanligen utläkning efter ytterligare 4 veckor.

Behandling av duodenalsår

En tablett Pantoprazol Pensa 40 mg dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (en ökning till två tabletter Pantoprazol Pensa 40 mg dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. 2 veckors behandling krävs vanligtvis vid duodenalsår. Om detta ej är tillräckligt uppnås i nästan alla fall utläkning efter ytterligare 2 veckor.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion

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

Pediatrisk population

Barn under 12 år

Pantoprazol Pensa rekommenderas inte till barn under 12 år p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna åldersgrupp.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol bör inte överskridas för patienter som lider av gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Pantoprazol Pensa ska inte ges som kombinationsbehandling för eradikering av *H. pylori* till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av kombinationsbehandling för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Pantoprazol Pensa ska inte ges som kombinationsbehandling för eradikering av *H. pylori* till patienter med nedsatt njurfunktion beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av kombinationsbehandling för denna patientgrupp.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Administreringsätt

Tabletterna ska inte tuggas eller krossas. De ska sväljas hela tillsammans med vätska en timme före måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör leverenzymen följas regelbundet under behandlingen med pantoprazol, i synnerhet vid långtidsbehandling. Vid stegring av leverenzymvärden bör behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Vid samtidig behandling med NSAID

Användning av Pantoprazol Pensa 20 mg som profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakad av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) ska vara begränsad till patienter

som behöver fortsatt NSAID-behandling och som har en ökad risk att utveckla gastrointestinala komplikationer. Den ökade risken ska utredas med avseende på de individuella riskfaktorerna, t.ex. hög ålder (>65 år), anamnes på ventrikel- eller duodenalsår eller övre gastrointestinalblödning.

Kombinationsbehandling

Vid kombinationsbehandling ska produktresuméerna för respektive kombinationspreparat beaktas.

Vid alarmerande symtom

Vid alarmerande symtom (t.ex. påtaglig oavsiktlig viktminskning, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes, anemi eller melena) samt vid misstänkt eller påvisat magsår ska malignitet uteslutas eftersom behandling med pantoprazol kan dölja symtomen och fördröja diagnosen.

Patienter som inte svarar på behandling ska utredas vidare.

Vid samtidig behandling med atazanavir

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir och protonpumpshämmare anses oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusmängd) samt att dosen av atazanavir ökas till 400 mg med 100 mg ritonavir. En daglig dos på 20 mg pantoprazol ska ej överskridas.

Påverkan på vitamin B12-absorption

Hos patienter med Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologisk hög syrasekretion som kräver långtidsbehandling, kan pantoprazol liksom övriga syrahämmande läkemedel, minska absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) p.g.a. hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med reducerade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B12-absorption eller om motsvarande kliniska symtom uppkommer.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling, särskilt när behandlingstiden överstiger ett år, ska patienten följas upp regelbundet.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodosas.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom pantoprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör sjukvårdspersonal mäta magnesiumnivåerna innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Pantoprazol Pensa. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Pantoprazol kan, i likhet med alla protonpumpshämmare, förväntas öka antalet bakterier som normalt finns närvarande i den övre gastrointestinala kanalen. Behandling med Pantoprazol Pensa kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *Salmonella* och *Campylobacter* och *C. difficile*.

Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Pantoprazol Pensa avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Pantoprazol Pensa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pantoprazols effekt på absorptionen av andra läkemedel

Pantoprazol hämmar magsyrasekretionen, varför absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende kan minskas, t.ex. vissa antifungorala medel (azoler) såsom ketokonazol, itrakonazol, posakonazol och andra läkemedel som erlotinib.

HIV-läkemedel (atazanavir)

Samtidig administrering av atazanavir och andra HIV-läkemedel vars absorption är pH-beroende med protonpumpshämmare kan resultera i en påtagligt minskad biotillgänglighet av dessa HIV-läkemedel och kan därmed påverka deras effekt. Därför rekommenderas ej samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare (se avsnitt 4.4).

Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

Trots att inga interaktioner har iakttagits vid samtidig behandling med fenprokumon eller warfarin i kliniska farmakokinetikstudier har några enstaka fall med påverkan på INR (International Normalised Ratio) vid samtidig behandling rapporterats efter marknadsintroduktion av Pantoprazol Pensa. För patienter som behandlas med antikoagulantia av kumarintyp (t.ex. fenprokumon eller warfarin) rekommenderas därför uppföljning av PT (protrombintid)/INR vid insättning, utsättning eller tillfällig användning av pantoprazol.

Metotrexat

Samtidig användning av högdos metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats öka metotrexatnivåerna hos vissa patienter. Därför ska tillfällig utsättning av pantoprazol övervägas i situationer då högdos metotrexat används t.ex. vid cancer eller psoriasis.

Andra interaktionsstudier.

Pantoprazol metaboliseras till största delen i levern via cytokrom P450-enzymssystemet. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är demetylering av CYP2C19 och andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation av CYP3A4. Interaktionsstudier med läkemedel som också metaboliseras via dessa system, såsom karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin och ett oralt

antikonceptionsmedel innehållande levonorgestrel och etinylestradiol påvisade inga kliniskt signifikanta interaktioner.

Resultat från flertalet interaktionsstudier visar att pantoprazol inte påverkar metabolismen av aktiva substanser som metaboliseras via CYP1A2 (t.ex. koffein, teofyllin), CYP2C9 (t.ex. piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (t.ex. metoprolol), CYP2E1 (t.ex. etanol) eller interagerar med pglykoproteinrelaterad absorption av digoxin.

Det har inte framkommit några interaktioner vid samtidig behandling med antacida.

Interaktionsstudier med samtidig administrering av pantoprazol och respektive antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoxicillin) har utförts. Det framkom inga kliniskt relevanta interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pantoprazol saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Pantoprazol Pensa ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjolk. Att pantoprazol går över i human bröstmjolk har rapporterats. Beslut om amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med Pantoprazol Pensa ska fortsätta/avbrytas ska tas med hänsyn till fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling med Pantoprazol Pensa för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel och synrubbingar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De vanligaste biverkningarna är diarré och huvudvärk, som båda förekommer hos cirka 1 % av patienterna.

I tabellen nedan listas biverkningar som har rapporterats för pantoprazol, enligt följande frekvensindelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion är det inte möjligt att beräkna biverkningsfrekvensen på och de är därför klassificerade som "Ej känd frekvens". Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar av pantoprazol i kliniska studier och erfarenheter efter marknadsintroduktion

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Organsystem					
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och lipidökning (triglycerider, kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesiemi (se avsnitt 4.4) Hypokalcemi ¹ ; Hypokalemi
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (och alla försämringar)	Desorientering (och alla försämringar)	Hallucinationer, förvirring (särskilt hos predisponerade patienter, och som försämring hos patienter med befintliga symtom av denna typ)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Förändrad smakupplevelse		Parestesi
Ögon			Synrubbning/dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtel polyper (godartade)	Diarré, illamående / kräkningar, uppblåsthet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit
Lever- och gallvägar		Förhöjda leverenzymerna (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/eruption, pruritus	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erythema multiforme, ljuskänslighet, subakut

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasmer som följd av elektrolytstörningar
Njurar och urinvägar					Interstitiell nefrit (men eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället		Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifera ödem		

¹ Hypokalcemi i samband med hypomagnesemi

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

Doser på upp till 240 mg pantoprazol intravenöst har administrerats under 2 minuter och tolererats väl. Då pantoprazol till stor del är bundet till plasmaproteiner dialyseras det inte i någon större utsträckning.

Vid fall av överdosering med kliniska tecken på förgiftning kan inga rekommendationer ges utöver symtomlindring och stödbehandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

Pantoprazol är en substituerad benzimidazol, som hämmar sekretionen av saltsyra i magsäcken genom specifik blockering av protonpumpen i parietalcellerna.

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H⁺, K⁺-ATPas-enzymet, dvs i det sista ledet i produktionen av magsaftens saltsyra. Hämmningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrasekretion. Hos de flesta patienter uppnås symtomfrihet inom 2 veckor. I likhet med andra protonpumpshämmare och H₂-receptorblockerare ger behandling med pantoprazol en minskad surhetsgrad i magsäcken vilket leder till en ökning av gastrinvärdena i proportion till aciditetsminskningen. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binder till enzymet distalt om cellreceptorn, kan substansen hämma saltsyrasekretionen oberoende av stimulans från andra substanser (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan extrema ökningar i gastrinvärden är sällsynta. En lätt till måttlig ökning av antalet specifika endokrina (ECL) celler i magsäcken har observerats i sällsynta fall under långtidsbehandling (okomplicerad till adenomatoid hyperplasi). Inga fall med bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller karcinoida celler har rapporterats i humana studier hittills, till skillnad från erfarenheten från djurstudier (se avsnitt 5.3).

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Vid behandling under längre tid än ett år kan påverkan på tyreoidfunktionen ej helt uteslutas, baserat på erfarenheten från djurstudier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos på 20 mg respektive 40 mg. Med Pantoprazol Pensa 20 mg uppnås i genomsnitt en maximal serumkoncentration på 1 - 1,5 µg/ml efter cirka 2 - 2,5 timmar och med Pantoprazol Pensa 40 mg uppnås i genomsnitt en maximal serumkoncentration på 2-3 µg/ml efter cirka 2,5 timmar, dessa värden är oförändrade vid upprepad dosering. Farmakokinetiken skiljer sig inte efter en engångsdos jämfört med upprepad administrering. I dosområdet 10 till 80 mg är kinetiken linjär efter både peroral och intravenös administrering. Den absoluta biotillgängligheten hos enterotabletten har funnits vara ca 77 %. Samtidigt intag av föda påverkade inte ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) eller den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och således inte heller biotillgängligheten. Endast variabiliteten av lag-time (fördröjning av absorption) ökas av samtidigt födointag.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är ca 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg.

Eliminering

Substansen metaboliseras i huvudsak i levern. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är demetylering av CYP2C19 med påföljande sulfatkonjugering och andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation av CYP3A4.

Terminal halveringstid är cirka 1 timme och clearance är cirka 0,1 l/h/kg. Ett fåtal fall har påvisat en fördröjd eliminering. På grund av den specifika bindningen av pantoprazol till protonpumparna i parietalcellerna korrelerar inte halveringstiden i eliminationsfasen med den mycket längre

verkningstiden (hämning av syrasekretionen). Pantoprazols metaboliter elimineras mestadels (ca 80 %) via urinen och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetylpantoprazol konjugerad med sulfat. Dess halveringstid (ca 1,5 timme) är inte mycket längre än för pantoprazol.

Egenskaper hos patienter/särskilda populationer

Cirka 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa individer metaboliseras pantoprazol troligen främst via katalysering av CYP3A4. Efter en engångsdos på 40 mg pantoprazol var medelytan under plasmakoncentrationskurvan ca 6 gånger större hos långsamma metaboliserare än hos individer med fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Medelvärden av de maximala plasmakoncentrationerna ökade med ca 60 %. Dessa observationer påverkar inte doseringen av pantoprazol.

Dosreduktion rekommenderas inte då pantoprazol ges till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska personer är halveringstiden kort. Endast en liten mängd pantoprazol dialyseras. Även om huvudmetaboliten har en måttligt fördröjd halveringstid (2 – 3 timmar), är utsöndringen trots allt snabb och någon ackumulering sker inte.

Hos patienter med levercirrhos (klass A och B enligt *Child*) ökar halveringstiden med Pantoprazol Pensa 20 mg till 3 - 6 timmar och AUC-värdena ökar 3 - 5 gånger, med Pantoprazol Pensa 40 mg ökar halveringstiden till 7-9 timmar och AUC-värdena ökar 5-7 gånger. Trots detta ökar maximal serumkoncentration med Pantoprazol Pensa 20 mg endast med faktor 1,3 jämfört med friska personer och med Pantoprazol Pensa 40 mg ökar maximal serumkoncentration endast med en faktor av 1,5 jämfört med friska personer.

En lätt ökning av AUC och C_{max} ses hos äldre försökspersoner jämfört med yngre, men detta saknar också klinisk relevans.

Pediatrisk population

Efter perorala engångsdoser på 20 eller 40 mg pantoprazol till barn i åldern 5-16 år överensstämde AUC och C_{max} med motsvarande data för vuxna.

Efter administration av intravenösa engångsdoser av pantoprazol på 0,8 eller 1,6 mg/kg till barn i åldern 2-16 år fanns inget signifikant samband mellan clearance för pantoprazol och ålder eller vikt. AUC och distributionsvolym överensstämde med data från vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I tvååriga karcinogenicitetsstudier på råttor rapporterades neuroendokrina tumörer. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i övre magsäcken hos råttor. Mekanismen bakom bildandet av gastriska karcinoider på grund av substituerade benzimidazoler har noga undersökts och slutsatsen är att det är en sekundär reaktion på de massivt förhöjda gastrinnivåerna i serum som uppträder hos råttor vid långtidsbehandling med hög dos. I tvååriga studier på gnagare har ett ökat antal levertumörer observerats på råttor och mus (hondjur), vilket tolkats som ett resultat av pantoprazols höga metaboliska nivå i levern.

En liten ökning av neoplastiska förändringar i thyreoidea observerades i den grupp råttor som erhöll den högsta dosen (200 mg/kg). Dessa neoplasmer orsakades av pantoprazolinducerade förändringar av nedbrytningen av tyroxin i lever hos råttor. Då den terapeutiska dosen till människa är låg, förväntas inga förändringar i thyreoidea uppkomma.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur visade tecken på viss fetotoxicitet vid doser över 5 mg/kg. Undersökningar har inte visat några negativa effekter på fertilitet eller teratogenicitet. Hos råttor sker

en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet, vilket leder till ökade koncentrationer i fostret kort tid före partus.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E 460i)

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Kiseldioxid, vattenfri kolloidal

Magnesiumstearat, vegetabilisk

Tablettöverdrag:

Pantoprazol Pensa 20 mg:

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer

Trietylцитrat (E 1505)

Talk (E 553b)

Opadry II 85F32081 gult, innehållande:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad

Makrogol

Titandioxid (E 171)

Talk (E – 553b)

Gul järnoxid (E 172)

Kinolingult (E-104)

Pantoprazol Pensa 40 mg:

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer

Trietylцитrat (E 1505)

Talk (E 553b)

Opadry II 85F32029 gul innehållande:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad

Titandioxid (E 171)

Makrogol

Talk (E – 553b)

Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Plastburk: Inga särskilda temperaturanvisningar. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Blister: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning: Plastburk (HDPE) med skruvlock innehållande torkkapsel (LDPE och HDPE med kiseldioxid som torkmedel).

14, 28, 56 (2x28), 100 (2x50), 100 (1x100) och 500 enterotabletter.

Aluminium/Aluminiumfolie blister.
14, 28, 56 och 98 enterotabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pensa Pharma AB
Norrlandsgatan 10
111 43 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pantoprazol Pensa 20 mg enterotabletter: 27759
Pantoprazol Pensa 40 mg enterotabletter: 27760

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Pantoprazol Pensa 20 mg enterotabletter: 2009-10-16 / 2014-10-16
Pantoprazol Pensa 40 mg enterotabletter: 2009-10-16 / 2014-10-16

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-04-28