

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazole Teva 20 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 20 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett (tablett).

Gul, oval, bikonvex, slät filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazole Teva 20 mg är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre vid behandling av:

- Symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom.
- Långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit.

Pantoprazole Teva 20 mg är avsett för vuxna för:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Rekommenderad dos är en enterotablett Pantoprazole Teva 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, genom att ta en tablett vid behov. Om en tillfredsställande symtomkontroll inte uppnås genom behandling vid behov kan övergång till kontinuerlig behandling övervägas.

Långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit:

Vid långtidsbehandling rekommenderas en underhållsdos på en enterotablett Pantoprazole Teva 20 mg dagligen. Vid återfall kan dosen ökas till 40 mg pantoprazol dagligen. För detta ändamål finns Pantoprazole Teva 40 mg. 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 Pantoprazole Teva 20 mg dagligen.

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).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Pantoprazole Teva 20 mg rekommenderas inte till barn under 12 år p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna åldersgrupp (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska inte tuggas eller krossas. De ska sväljas hela tillsammans med vatten 1 timme före måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

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

Samtidig behandling med NSAID

Användning av Pantoprazole Teva 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 gastrointestinal blödning.

Gastrisk malignitet

Symtomatiskt svar på behandling med pantoprazol kan dölja symtom på gastrisk malignitet och fördröja diagnos. Vid alarmerande symtom (t.ex. påtaglig oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes, anemi eller melena) samt vid misstänkt eller påvisat magsår ska malignitet uteslutas.

Patienter som inte svarar på behandling ska utredas vidare.

Samtidig administrering med HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ventrikel-pH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant reduktion av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.5).

Påverkan på vitamin B12-absorption

Pantoprazol kan, 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, i särskilt när behandlingstiden överstiger ett år, ska patienten följas upp regelbundet.

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Behandling med pantoprazol kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall 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 utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi och/eller hypokalemi (se avsnitt 4.8). De flesta patienter med hypomagnesemi (och hypokalcemi och/eller hypokalemi relaterad till 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 läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

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 tillgodoses.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av pantoprazol med ingen känd frekvens (se avsnitt 4.8).

Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symtom, och övervakas noga avseende hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppkommer ska pantoprazol omedelbart sättas ut och alternativ behandling övervägas.

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 Pantoprazole Teva 20 mg. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Pantoprazole Teva 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.

Hjälpämne(n)

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per enterotablett, dvs är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik

På grund av pantoprazols omfattande och långvariga hämning av magsyrasekretionen, kan pantoprazol interferera med absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende, t.ex. vissa antifungorala medel (azoler) såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ventrikel-pH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant reducering av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.4).

Om kombinationen av HIV-proteashämmare och en protonpumpshämmare bedöms vara oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusmängd). Dosen av pantoprazol ska inte överskrida 20 mg per dag. Dosen HIV-proteashämmare kan behöva justeras.

Kumarinantikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

Samtidig behandling med pantoprazol och warfarin eller fenprokumon påverkade inte farmakokinetiken av warfarin, fenprokumon eller International Normalised Ratio (INR). Men det har rapporterats fall av ökat INR och protrombintid hos patienter som samtidigt behandlats med PPI och warfarin eller fenprokumon. Ökning av INR och protrombintid kan leda till onormal blödning och till och med dödsfall. Patienter som får pantoprazol och warfarin eller fenprokumon kan behöva monitoreras för ökat INR eller protrombintid.

Metotrexat

Samtidig användning av höga doser metotrexat (t ex 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats öka metotrexatnivåerna hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat, t ex vid cancer- eller psoriasisbehandling, kan ett tillfälligt uppehåll i pantoprazolbehandlingen behöva övervägas.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras i hög grad i levern via cytokrom P450-enzymsystemet. 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 etinylöstradiol, påvisade inte några kliniskt signifikanta interaktioner.

Det kan inte uteslutas att andra interaktioner kan förekomma mellan pantoprazol och andra läkemedel eller substanser som metaboliseras via samma enzymssystem.

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

Läkemedel som inhiberar eller inducerar CYP2C19

Hämmare av CYP2C19, t.ex. fluvoxamin, skulle kunna öka den systemiska exponeringen av pantoprazol. Dosreducering bör övervägas för patienter som står på långtidsbehandling med höga doser pantoprazol eller patienter med nedsatt leverfunktion.

Enzyminducere som påverkar CYP2C19 och CYP3A4, t.ex. rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan reducera plasmakoncentrationen av protonpumpshämmare som metaboliseras av dessa enzysystem.

Interferens med laboratorietester

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovresultat avseende tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter som får pantoprazol. En alternativ metod för verifiering av positiva resultat ska övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av pantoprazol.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av pantoprazol under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om pantoprazol utsöndras i bröstmjolk, men det har rapporterats att pantoprazol går över i human bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta /avstå från behandling med pantoprazol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga tecken på nedsatt fertilitet efter administrering av pantoprazol (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pantoprazol har ingen eller försumbar effekt 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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar.

Tabell över biverkningar

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

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

De biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen är det inte möjligt att beräkna biverkningsfrekvensen på och de är därför klassificerade som "ingen 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-klass					
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemier och lipidökning (triglycerider, kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), hypokalcemi ¹ , hypokalemi ¹
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (och alla försämringar)	Desorientering (och alla försämringar)	Hallucinationer, förvirring (särskilt hos pre-disponerade patienter, och som försämring hos patienter med befintliga symtom av denna typ)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Smakförändringar		Parestesi
Ögon			Synrubbning/dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré, illamående/kräkningar; uppblåsthet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Organsystem-klass					
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/ exantem/ eruption, pruritus	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom; Lyells syndrom (TEN); läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS); erytema multiforme; ljuskänslighet; subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelkramp ²
Njurar och urinvägar					Tubulo-interstitiell nefrit (TIN) (med möjlig progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Asteni, trötthet, och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifert ödem		

¹Hyperkalcemi och/eller hypokalemi kan vara relaterade till förekomsten av hypomagnesemi (se avsnitt 4.4)

²Muskelspasmer är en konsekvens av rubbningar i elektrolytbalansen

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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 tolererats väl. Då pantoprazol till stor del är bundet till plasmaproteiner dialyseras det inte i någon större utsträckning.

Vid fall av en 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 bensimidazol 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^+-ATP as-enzymet, d.v.s. 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 H_2 -receptorblockerare ger behandling med pantoprazol en minskad surhetsgrad i magsäcken vilket leder till en ökning av gastrinvärdet i proportion till aciditetsminskningen. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binder till enzymet distalt om cellreceptorn, kan substansen hämma saltsyrasekretionen oberoende av stimulans från andra substansers (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Farmakodynamisk effekt

Fastvärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan extrema öknings 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).

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

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos på 20 mg. I genomsnitt uppnås en maximal serumkoncentration på 1 - 1,5 $\mu\text{g/ml}$ efter cirka 2 - 2,5 timmar och 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 cirka 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 cirka 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg.

Metabolism

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

Eliminering

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 verkningsstiden (hämmning av syrasekretionen).

Pantoprazols metaboliter elimineras mestadels (ca 80 %) via urinen och resten via faeces.

Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetyl-pantoprazol konjugerad med sulfat. Dess halveringstid (cirka 1,5 timme) är inte mycket längre än för pantoprazol.

Särskilda patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Cirka 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett funktionellt CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa individer metaboliseras pantoprazol troligen främst via katalysering av CYP3A4. Efter en engångsdos av 40 mg pantoprazol var medelytan under plasmakoncentrationskurvan cirka 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.

Nedsatt njurfunktion

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.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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 gentoxicitet 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 bensimidazoler har noga undersökts och slutsatsen är att det är en sekundär reaktion till 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 råtta och mus (hondjur), vilket tolkats som ett resultat av pantoprazols höga metaboliska nivå i levern.

En liten ökning av neoplastiska förändringar i tyreoida 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 råtta. Då den terapeutiska dosen till människa är låg, förväntas inga förändringar i tyreoida uppkomma.

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råtta i syfte att utvärdera benutvecklingen, observerades tecken på toxicitet hos avkomman (mortalitet, lägre genomsnittlig kroppsvikt, lägre genomsnittlig viktökning och reducerad bentillväxt) vid exponering (C_{max}) som uppgick till ungefär det dubbla jämfört med klinisk exponering för människa. I slutet av återhämtningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvikten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämtningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos rättungar före avvänjning (ålder upp till 21 dygn), vilket uppskattas motsvara barn upp till 2 års ålder. Relevansen av detta fynd för den pediatrika populationen är oklar. I en tidigare perinatal/postnatal studie på råtta, där doserna var något lägre, konstaterades inga biverkningar då dosen var 3 mg/kg jämfört med en låg dos på 5 mg/kg i denna studie.

Undersökningar har inte visat några negativa effekter på fertilitet eller teratogenicitet.

Hos råtta 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:

Dinatriumfosfat
Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Hypromellos
Trietylцитrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Filmdragering:

Metakrylsyra-etyl-akrylsampolymer (1:1)
Trietylцитrat
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning
3 år

HDPE-burk
Öppnad: 3 år
Hållbarhet efter första öppnandet: 100 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar: OPA-Al-PVC/Al blister – förpackningar med 7, 14, 15, 28, 30, 50x1, 56, 90, 98, 100 och 120 tabletter.

HDPE-burkar och barnskyddande lock av polypropen med torkmedel i förpackningar med 14, 28 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42404

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-10-07

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-23