

24. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pantoprazol "KRKA", enterotabletter 40 mg**

**0. D.SP.NR.**

 24664

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pantoprazol "KRKA"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enterotablet indeholder 40 mg pantoprazol (som pantoprazolnatriumsesquihydrat).

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Sorbitol: 36 mg/tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Enterotabletter

Lys brungul, oval og lettere bikonveks tablet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne og unge i alderen 12 år og derover*

* Refluksesofagitis

*Voksne*

* Eradikation af *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med egnet antibiotika hos patienter med *H. Pylori*-associerede ulcera
* Ulcus ventriculi og ulcus duodeni
* Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske tilstande med hypersekretion.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

 *Voksne og unge i alderen 12 år og derover*

Refluksesofagitis

 Én tablet Pantoprazol "KRKA" dagligt. I individuelle tilfælde kan dosis fordobles (øges til 2 tabletter Pantoprazol "KRKA" dagligt), især hvis der ikke har været respons på anden behandling. Ved refluksesofagitis kræves som regel en 4-ugers behandlingsperiode. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, opnås heling som regel i løbet af yderligere 4 uger.

*Voksne*

Eradikation af *H. pylori* i kombination med to egnede antibiotika

 Hos patienter med ulcus ventriculi og ulcus duodeni, der er *H. pylori*-positive, er det muligt at udrydde bakterien med kombinationsterapi. Der skal tages hensyn til den officielle lokale vejledning (f.eks. nationale rekommandationer) i forhold til bakteriel resistens, korrekt anvendelse og ordination af antibakterielle midler. Afhængigt af resistensmønstret kan følgende kombinationer anbefales til eradikation af *H. pylori*:

1. 1 Pantoprazol "KRKA" to gange dagligt

+ 1000 mg amoxicillin to gange dagligt

+ 500 mg clarithromycin to gange dagligt

1. 1 Pantoprazol "KRKA" to gange dagligt

+ 400-500 mg metronidazol to gange dagligt (eller 500 mg tinidazol)

+ 250-500 mg clarithromycin to gange dagligt

1. 1 Pantoprazol "KRKA" to gange dagligt

+ 1000 mg amoxillin to gange dagligt

+ 400-500 mg metronidazol to gange dagligt (eller 500 mg tinidazol)

Ved kombinationsbehandling for eradikation af infektion med *H. pylori* skal den anden Pantoprazol "KRKA-tablet tages 1 time før aftensmåltidet. Kombinationsbehandlingen skal gives i 7 dage i de fleste tilfælde, men kan forlænges med 7 dage til en samlet varighed på to uger. Hvis yderligere behandling med pantoprazol er indiceret for at sikre heling af ulcera, bør dosisrekommandationerne for ulcus duodeni og ulcus ventriculi overvejes.

Hvis kombinationsbehandling ikke er en mulighed, f.eks. hvis patienten er testet negativ for *H. pylori, i*gælder følgende dosisvejledning for Pantoprazol "KRKA" monoterapi:

Behandling af ulcus ventriculi

 Én tablet Pantoprazol "KRKA" dagligt. I individuelle tilfælde kan dosis fordobles (øges til 2 tabletter Pantoprazol "KRKA" dagligt), især hvis der ikke har været respons på anden behandling. Ved ulcus ventriculi kræves som regel en 4-ugers behandlingsperiode. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, opnås heling som regel i løbet af yderligere 4 uger.

 Behandling af ulcus duodeni

 Én tablet Pantoprazol "KRKA" dagligt. I individuelle tilfælde kan dosis fordobles (øges til 2 tabletter Pantoprazol "KRKA" dagligt), især hvis der ikke har været respons på anden behandling. Ved ulcus duodeni kræves som regel en 2-ugers behandlingsperiode. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, opnås heling som regel i løbet af yderligere 2 uger.

Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske tilstande med hypersekretion

 Til langtidsbehandling af Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske tilstande med hypersekretion bør patienter påbegynde behandlingen med en daglig dosis på 80 mg (2 tabletter Pantoprazol "KRKA" 40 mg). Derefter kan dosis øges eller nedsættes efter behov baseret på måling af mavesyresekretion. Ved døgndoser over 80 mg gives lægemidlet i delte doser to gange dagligt. Dosis kan øges midlertidigt til over 160 mg pantoprazol, men må ikke anvendes længere end nødvendigt for at opnå passende syrekontrol. Behandlingsvarigheden ved Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske tilstande med hypersekretion er ikke begrænset og bør tilpasses de kliniske behov.

*Særlige patientgrupper*

*Ældre*

 Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre.

*Nedsat leverfunktion*

 Hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion bør en daglig dosis på 20 mg pantoprazol (1 tablet på 20 mg pantoprazol) ikke overskrides. Da der for øjeblikket ikke er tilgængelige data om virkning og sikkerhed om kombinationsbehandling hos patienter med moderat til alvorlig nedsat leverfunktion, må Pantoprazol "KRKA" ikke anvendes til kombinationsbehandling for at udrydde *H. pylori* hos disse patienter(se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

 Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da der for øjeblikket ikke er tilgængelige data om virkning og sikkerhed om kombinationsbehandling hos patienter med nedsat nyrefunktion, må Pantoprazol "KRKA" ikke anvendes til kombinationsbehandling for at udrydde *H. pylori* hos disse patienter*.*

*Pædiatrisk population*

*Børn under 12 år*

Pantoprazol "KRKA" frarådes til børn under 12 år på grund af manglende data om sikkerhed og virkning for denne aldersgruppe.

Administration

Tabletterne må ikke tygges eller knuses, og skal synkes hele med noget vand 1 time før et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 *Nedsat leverfunktion*

 Hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion bør leverenzymer kontrolleres regelmæssigt under behandling med pantoprazol, specielt ved langtidsbrug. I tilfælde af en stigning i leverenzymer skal pantoprazol seponeres (se pkt. 4.2).

 *Kombinationsbehandling*

Ved kombinationsbehandling skal der tages højde for alle de indgående lægemidlers produkt­resuméer.

 *Gastrisk malignitet*

 Symptomatisk reaktion på pantoprazol kan maskere symptomerne på gastrisk malignitet og kan forsinke diagnosen. Hvis der forekommer advarselssymptomer (f.eks. større utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysphagi, hæmatemese, anæmi eller melæna), og ved formodet eller eksisterende mavesår, skal malign lidelse udelukkes.

 Hvis symptomerne vedvarer på trods af adækvat behandling, bør yderligere undersøgelser overvejes.

 *Samtidig behandling med HIV protease-hæmmere*

Samtidig administration af HIV protease-hæmmere, hvis absorption er afhængig af intragastrisk pH (som atazanavir) og pantoprazol, frarådes grundet en signifikant reduktion af disses biotilgængelighed (se pkt. 4.5).

 *Påvirkning på absorption af B12-vitamin*

Pantoprazol i lighed med alle syrehæmmende lægemidler, kan reducere absorption af vitamin B12 (cyanocobalamin) på grund af hypo- eller achlorhydri. Dette bør tages i betragtning ved langtidsbehandling eller hos patienter, hvor der observeres kliniske symptomer, og som har vitamin B12-mangel eller som har risikofaktorer for nedsat absorption af vitamin B12.

 *Langtidsbehandling*

 Ved langtidsbehandling, især hvor behandlingsperioden varer mere end et år, bør patienterne regelmæssigt kontrolleres.

 *Infektioner i mave-tarm-kanalen, der skyldes bakterier*

 Behandling med Pantoprazol "KRKA" kan medføre en let øget risiko for infektioner i mave-tarm-kanalen, der skyldes bakterier som *Salmonella,* *Campylobacter og C. difficile*.

*Hypomagnesiæmi*

Alvorlig hypomagnesiæmi har være rapporteret med hyppigheden sjælden hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (PPI), såsom pantoprazol, i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi som træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan begynde stille og kan blive overset. Hypomagnesiæmi kan føre til hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter bedredes deres hypomagnesiӕmi (og hypomagnesiæmi-associeret hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi) efter magnesium erstatning og seponering af PPI.

Det bør overvejes at måle serummagnesium før opstart af PPI behandling og regelmæssigt under behandlingen hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling eller tager PPI’er samtidigt med digoxin eller andre lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika).

*Knoglefrakturer*

Protonpumpehæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds-, og rygfrakturer beskedent, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer især hvis det bruges i høje doser og over lange behandlingsperioder (>1 år). Observationsstudier antyder, at protonpumpehæmmere kan øge den overordnede risiko for fraktur med 10-40 %. Noget af denne øgning kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i henhold til gældende kliniske guidelines og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

*Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)*

Tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) herunder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelrelateret reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret i forbindelse med pantoprazol med hyppigheden ikke kendt (se pkt. 4.8).

Patienten skal informeres om tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på disse reaktioner, skal pantoprazol seponeres med det samme og en alternativ behandling overvejes.

*Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)*

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis sådanne hudreaktioner optræder, navnlig på hudområder udsat for sol, og er ledsaget af artralgi, bør patienten straks søge læge, og lægen bør overveje at seponere Pantoprazol "KRKA". SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

*Interferens med laboratorieprøver*

Forhøjet chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør Pantoprazol "KRKA" seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis indholdet af CgA og gastrin ikke er returneret til referenceområdet ved den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

*Pantoprazol "KRKA" indeholder sorbitol og natrium*

Dette lægemiddel indeholder 36 mg sorbitol pr. tablet.

Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 *Lægemidler med pH-afhængig absorptionsfarmakokinetik*

På grund af den markante og langvarige hæmming af mavesyresekretionen, kan pantoprazol påvirke absorptionen af andre lægemidler, hvor biotilgængelighed er afhængig af gastrisk pH. Dette gælder f.eks. nogle azol-svampemidler, som ketoconazol, itraconazol, posaconazol og anden medicin som erlotinib.

*HIV protease-hæmmere*

Samtidig administration af HIV protease-hæmmere, hvis absorption er afhængig af intragastrisk pH (som atazanavir) og pantoprazol, frarådes grundet en signifikant reduktion i disses biotilgængelighed (se pkt. 4.4).

 Hvis kombinationen af HIV protease-hæmmere og en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales tæt klinisk monitorering (f.eks. virusbelastning). En daglig dosis pantoprazol på 20 mg bør ikke overskrides. Det kan være nødvendigt at justere dosis af HIV protease-hæmmeren.

*Coumarine antikoagulantia (phenprocoumon eller warfarin)*

Samtidig administration af pantoprazol med warfarin eller phenprocoumon påvirkede ikke pharmakokinetikken af warfarin, phenprocoumon eller INR. Der har dog været rapporter om øget INR og protrombintid hos patienter, der modtog PPI og warfarin eller phenprocoumon samtidigt. Stigninger i INR og protrombintid kan føre til unormal blødning, og endda død. Hos patienter, der behandles med pantoprazol og warfarin eller phenprocoumon, kan det være nødvendigt at overvåge for stigninger i INR og protrombintid.

*Methotrexat*

Ved samtidig administration af høje doser methotrexat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehæmmere er der hos nogle patienter rapporteret et øget methotrexat niveau. Det anbefales derfor at overveje en midlertidig pause med pantoprazol, hvis der administreres høje doser methotrexat som ved f.eks. cancer eller psoriasis.

*Andre interaktionsundersøgelser*

Pantoprazol metaboliseres ekstensivt i leveren via cytochrom P450-enzymsystemet. Metaboliseringen sker overvejende ved demethylering via CYP2C19 og anden metabolisering, herunder oxidering via CYP3A4.

Interaktionsundersøgelser af lægemidler, der også metaboliseres på samme måde, såsom carbamarzepin, diazepin, glibenclamid, nifedipin og P-piller, der indeholder levonorgestrel og ethinylestradiol, viste ikke klinisk signifikant interaktion.

En interaktion af pantoprazol med andre lægemidler eller forbindelser, som metaboliseres af det samme enzymsystem, kan ikke udelukkes.

Resultater fra en række interaktionsundersøgelser viser, at pantoprazol ikke påvirker metaboliseringen af aktive stoffer, der metaboliseres via CYP1A2 (såsom coffein, theophyllin), CYP2C9 (såsom piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom ethanol) eller interfererer med p-glycoproteinrelateret absorption af digoxin.

Der var ingen interaktioner med samtidigt administrerede antacida.

Der er også foretaget interaktionsundersøgelser med samtidig administration af pantoprazol og de respektive antibiotika (clarithromycin, metronidazol, amoxillin). Der blev ikke fundet klinisk relevante interaktioner.

*Lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP2C19:*

Hæmmere af CYP2C19 såsom fluvoxamin kan øge den systemiske eksponering af pantoprazol. En reduktion af dosis kan overvejes til patienter, der er i langvarig behandling med høje doser af pantoprazol, eller har nedsat leverfunktion.

Enzyminducere, der påvirker CYP2C19 og CYP3A4, såsom rifampicin og prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) kan reducere plasmakoncentrationerne af PPI, der metaboliseres via disse enzymsystemer.

*Interaktioner med lægemiddel-laboratorietests*

Der er rapporteret falsk-positive resultater af nogle urinscreeningtests for tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter, der fik pantoprazol. Der bør overvejes en alternativ metode til at verificere positive resultater.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

En moderat mængde data om gravide kvinder (mellem 300-1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/ neonatal toksicitet af pantoprazol.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning, er det at foretrække at undgå brug af Pantoprazol "KRKA" under graviditet.

*Amning*

Dyreforsøg har vist, at pantoprazol udskilles i brystmælk. Det er uvist, om pantoprazol udskilles i modermælk hos mennesker, men det er rapporteret. En risiko for nyfødte / spædbørn kan ikke udelukkes. Beslutningen om enten at afslutte amning eller at afslutte/afstå fra Pantoprazol "KRKA" behandling, skal vurderes ved at opgøre fordelen ved amning for barnet overfor fordelen af Pantoprazol "KRKA" behandling for kvinden.

*Fertilitet*

Der var ingen tegn på nedsat fertilitet efter administration af pantoprazol i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

 Pantoprazol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme bivirkninger i form af svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Patienter, der er påvirket heraf, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Ca. 5 % af patienterne kan forvente at få bivirkninger.

I tabellen nedenfor er de rapporterede bivirkninger med pantoprazol opført efter følgende frekvenskategorier:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

For alle bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er det ikke muligt at fastsætte hyppighed. De er derfor alle nævnt med frekvensen "ikke kendt".

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel over bivirkninger

**Tabel 1. Bivirkninger med pantoprazol i kliniske undersøgelser og efter markedsføring.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppighed** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Systemorgan­klasse** |  |   |   |   |   |
| Blod og lymfesystem |  |   | Agranulocytose | Trombo­cytopeni,Leukopeni,pancytopeni |  |
| Immunsystemet |  |   | Hypersensitivitet (inklusive anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock) |   |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Hyperlipidæmi og øget lipid (triglycerid, cholesterol), vægtændringer |  | Hyponatri­æmi,hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4),hypocalcæmi1,hypokaliæ­mi1 |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvn­forstyrrelser | Depression (og alle forværringer) | Desorientering (og alle forværringer)  | Hallucinationer,konfusion (især hos prædisponerede patienter, samt forværring af disse symptomer ved præeksisterende tilfælde) |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, svimmelhed | Smags­forstyrrelser |  | Paræstesier |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrelser/sløret syn |  |  |
| Mave-tarm-kanalen  | Benigne gastriske polypper | Diarré, kvalme/opkastning, udspilet og opsvulmet abdomen, obstipation, mundtørhed, smerter og ubehag i abdomen |  |  | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje |  | Øgede leverenzymer (trans­aminaser, γ-GT) | Øget bilirubin |   | Hepatocellulære skader, icterus, leversvigt |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt/eksanthem/eruption, pruritus | Urticaria, angioødem |   | Stevens-Johnson syndrom, Lyells syndrom (TEN), Lægemidde-lrelateret reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme, fotosensitivitet, subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Fraktur på hofte, håndled- eller rygrad (se pkt. 4.4) | Artralgi, myalgi |  | Muskel spasmer2 |
| Nyrer og urinveje |  |   |   |   | Tubulointerstitiel nefritis (TIN) (med mulighed for progression til nyresvigt) |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Gynækomasti |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Asteni, træthed og utilpashed | Øget legems­temperatur, perifert ødem |   |  |

1. Hypocalcæmi og/eller hypokaliӕmi kan vӕre relateret til forekomsten av hypomagnesiӕmi (se pkt. 4.4)

2. Muskelspasmer som følge af elektrolytforstyrrelser

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er ingen kendte symptomer på overdosis hos mennesker.

Systemisk eksponering på op til 240 mg administreret intravenøst over 2 minutter tåltes godt.

Behandling

Da pantoprazol i væsentlig grad bindes til protein, er det ikke umiddelbart dialyserbart.

I tilfælde af overdosis med kliniske tegn på intoksikation, er der, bortset fra symptomatisk og understøttende behandling, ingen særlige behandlingsmæssige rekommandationer.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Protonpumpehæmmere, ATC-kode: A02BC02.

*Virkningsmekanisme*

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

 Pantoprazol konverteres til den aktive form i parietalcellernes sure miljø, hvor det hæmmer K+H+-ATPasen, dvs. slutstadiet i ventriklens produktion af saltsyre. Hæmningen er dosisafhængig og berører såvel basal som stimuleret syresekretion. De fleste patienter opnår symptomfrihed inden for 2 uger. I lighed med behandling med andre protonpumpehæmmere og H2-receptorantagonister nedsætter pantoprazol surhedsgraden i ventriklen, hvorved forekomsten af gastrin øges proportionalt med reduktionen i surhed. Stigningen i gastrin er reversibel. Da pantoprazol binder til enzymet distalt for cellereceptorniveauet, kan det hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme, uanset om produktet gives peroralt eller intravenøst.

 *Farmakodynamiske virkninger*

 De fastende gastrinværdier stiger under pantoprazolbehandlingen. Ved kortvarig behandling vil de i de fleste tilfælde ikke overstige øvre normalgrænse. Under langtidsbehandling fordobles gastrinværdierne i de fleste tilfælde. En voldsom stigning forekommer dog kun i enkeltstående tilfælde. Som følge heraf er en let til moderat stigning i antallet af specifikke endokrine (ECL)-celler i maven observeret hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (simpel til adenomatoid hyperplasi). Dannelsen af karcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) eller ventrikelkarcinoider, som blev fundet i dyreforsøg (se pkt. 5.3), er ikke observeret hos mennesker.

Under behandling med sekretionshæmmende lægemidler stiger indholdet af gastrin i serum som reaktion på den nedsatte syresekretion. Også indholdet af CgA stiger på grund af den nedsatte gastriske aciditet. Det forhøjede indhold af CgA kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer.

Den foreliggende publicerede dokumentation antyder, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at eventuelle falskt forhøjede værdier af CgA i forbindelse med behandling med protonpumpehæmmere kan vende tilbage til referenceområdet.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 *Absorption*

 Pantoprazol absorberes hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås selv efter en enkelt oral dosis på 40 mg. I gennemsnit nås maksimale serum­koncentrationer på 2-3 μg/ml omkring 2,5 timer efter administration, og værdierne forbliver konstante efter gentagne doser.

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

Den totale biotilgængelighed fra tabletten er ca. 77 %. Samtidig fødeindtagelse havde ingen indflydelse på AUC, maksimal serumkoncentration og således heller ikke på biotilgængeligheden.

 Kun udsving i latenstiden øges ved samtidig fødeindtagelse.

*Distribution*

Pantoprazols proteinbinding i serum er omkring 98 %. Fordelingsvolumen er ca. 0,15 l/kg.

*Biotransformation*Stoffet metaboliseres næsten udelukkende i leveren. Metaboliseringen sker overvejende ved demethylering via CYP2C19 med efterfølgende sulfatkonjugering, anden metabolisering omfatter oxidering via CYP3A4.

 *Elimination*

Den terminale halveringstid er ca. 1 time og clearance er 0,1 l/t/kg.

Hos enkelte forekom forsinket elimination. På grund af pantoprazols specifikke binding til parietalcellernes protonpumper svarer halveringstiden ikke til den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretion).

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

*Særlige patientpopulationer*

 Nedsat nyrefunktion

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

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

 *Ældre*

 En mindre stigning i AUC og Cmax hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre har heller ingen klinisk betydning.

Dårlige omsӕttere

 Ca. 3 % af den europæiske befolkning mangler et funktionelt CYP2C19-enzym og kaldes dårlige omsættere. Hos disse personer er metabolismen af pantoprazol formentlig overvejende katalyseret via CYP3A4. Efter administration af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol er det gennemsnitlige areal under plasma-koncentrationskurven ca. 6 gange større hos dårlige omsættere end hos personer med et funktionelt CYP2C19-enzym (gode omsættere). Gennemsnitlige middelplasmakoncentrationer steg med ca. 60 %. Disse fund har ingen indflydelse på doseringen af pantoprazol.

*Pædiatrisk population*

 Efter administration af orale enkeltdoser pantoprazol på 20 eller 40 mg til børn i alderen 5-16 år var AUC og Cmax i området, der svarede til værdierne hos voksne. Efter administration af i.v. enkeltdoser pantoprazol på 0,8 eller 1,6 mg/kg til børn i alderen 2-16 år var der ingen tydelig sammenhæng mellem pantoprazolclearance og alder eller vægt. AUC og fordelingsvolumen var svarende til data fra voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

 I de toårige karcinogenicitetsforsøg med rotter fandt man neuroendokrin neoplasi. Desuden blev der i formaven hos rotter fundet planocellulære papillomer. Den mekanisme, der bevirker, at substituerede benzimidazoler danner ventrikelkarcinoider, er undersøgt nøje. Det førte til den konklusion, at det er en sekundær reaktion på de stærkt forhøjede serum­gastrin­koncentrationer, som forekommer hos rotter under kronisk højdosis behandling.

 I de toårige forsøg med gnavere sås en øget forekomst af levertumorer hos rotter samt hos hunmus, hvilket blev tolket som en konsekvens af pantoprazols høje metaboliske omsætning i leveren.

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

I et peri-postnatalt reproduktionsstudie med rotter, der var designet til at vurdere knogleudvikling, blev der observeret tegn på toksicitet hos afkommet (mortalitet, lavere gennemsnitlig legemsvægt, lavere gennemsnitlig øgning af legemsvægt og reduceret knoglevækst) ved eksponeringer (Cmax) på omtrent 2 gange den kliniske eksponering hos mennesker. Ved udgangen af rekonvalescensperioden var knogleparametrene ens i alle grupper, og der var desuden en tendens mod reversabilitet for legemsvægt efter en rekonvalescensperiode uden lægemidler. Den øgede mortalitet er kun blevet rapporteret for rotteunger inden afvænning (op til 21 dage gamle), hvilket anslås at korrespondere med spædbørn op til 2 år. Relevansen af dette fund for den pædiatriske population er uklar. Et tidligere peri-postnatalt studie med rotter, som fik lidt lavere doser, fandt ingen bivirkninger ved 3 mg/kg sammenlignet med en lav dosis på 5 mg/kg i dette studie.

 Undersøgelser kunne ikke påvise nedsat fertilitet eller teratogen effekt. Penetration af placenta blev undersøgt hos rotter, hvor den fandtes at stige med fremskreden drægtighed. Som følge heraf øges koncentrationen af pantoprazol hos fostret kort før fødslen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mannitol

Crospovidon (type A, type B)

Natriumcarbonat

Sorbitol (E420)

Calciumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Povidon (K25)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Propylenglycol

Methacrylsyre – ethylakrylat copolymer

Natriumlaurilsulfat

Polysorbat 80

Macrogol 6000

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

 *HDPE-beholdere*

 Holdbarhed efter åbning af beholderen er 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Blisterpakning: Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Beholder: Hold beholderen tæt lukket for at undgå fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50×1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100×1, 112 eller 140 enterotabletter.

HDPE-beholdere med tørremiddel (silicagel) og PP-skruelåg.

Pakningsstørrelser: 100 og 250 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 KRKA Sverige AB

 Göta Ark 175

 118 72 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 40 mg: 39704

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 17. august 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. februar 2025