

 11. juni 2024

 **PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pantoprazol "Orion", enterotabletter 20 mg > 28 stk.**

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

30514

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazol "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enterotablet indeholder pantoprazolnatriumsesquihydrat svarende til 20 mg pantoprazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Enterotabletter

Lysegule, ovale, bikonvekse tabletter 8,7 mm×4,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne og unge over 12 år*

* Symptomatisk gastro-øsofageal reflukssygdom.
* Langtidsbehandling og forebyggelse af tilbagefald af refluksøsofagitis.

*Voksne*

* Forebyggelse af gastroduodenale sår forårsaget af non-selektive nonsteroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) hos risikopatienter, som har behov for kontinuerlig NSAID-behandling (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne og unge over 12 år

*Symptomatisk gastro-øsofageal reflukssygdom*

Den anbefalede dosis er en 20 mg tablet dagligt. Symptomlindring opnås i almindelighed inden for 2-4 uger. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, vil symptomlindring sædvanligvis opnås inden for yderligere 4 ugers behandling. Når symptomlindring er opnået, kan tilbagevendende symptomer om nødvendigt behandles med en daglig dosis på 20 mg ved behov (p.n.). Skift til kontinuerlig behandling bør overvejes, hvis tilfredsstillende symptomkontrol ikke kan opnås ved p.n. behandling.

*Langtidsbehandling og forebyggelse af tilbagefald af refluksøsofagitis*

Til langtidsbehandling anbefales en vedligeholdelsesdosis på en 20 mg tablet daglig, stigende til 40 mg daglig ved tilbagefald. Hertil findes Pantoprazol Orion tabletter på 40 mg. Når opheling har fundet sted, kan dosis igen reduceres til 20 mg tablet.

Voksne

*Forebyggelse af gastroduodenale sår forårsaget af non-selektive nonsteroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) hos risikopatienter, som har behov for kontinuerlig NSAID-behandling.*

Den anbefalede dosis er en 20 mg tablet dagligt.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

En daglig dosis på 20 mg pantoprazol (1 tablet pantoprazol 20 mg) bør ikke overskrides til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Pantoprazol Orion bør ikke anvendes til børn under 12 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe (se pkt. 5.2).

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne må ikke tygges eller knuses, men skal sluges hele med vand en time før et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, substituerede benzimidazoler 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 svært nedsat leverfunktion bør leverenzymerne monitoreres regelmæssigt under behandling med pantoprazol, især ved langtidsbehandling. I tilfælde af stigning i leverenzymværdierne bør behandlingen med pantoprazol afbrydes (se pkt. 4.2).

Kombinationsbehandling

I tilfælde af kombinationsbehandling bør produktresuméerne for de respektive lægemidler overholdes.

Samtidig behandling med NSAID

Brugen af Pantropazole Orion 20 mg som profylakse mod nonsteroide antiinflammatoriske lægemiddel-inducerede gastroduodenale ulcera bør forbeholdes patienter, der behøver fortsat behandling med nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) og som har øget risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer. Den øgede risiko bør vurderes i henhold til individuelle risikofaktorer, som f.eks. høj alder (>65 år), tidligere ventrikel- eller duodenalsår eller øvre gastrointestinal blødning.

Gastrisk malignitet

Symptomatisk reaktion på pantoprazol kan maskere symptomerne på gastrisk malignitet og kan forsinke diagnosen. Hvis der, samtidig med mistænkt eller kendt ulcus, ses et eller flere alarmsymptomer (f.eks. signifikant utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysfagi, hæmatemese, anæmi eller melæna), bør malign sygdom udelukkes.

Ved persisterende symptomer 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 af absorptionen af vitamin B12

Hos patienter med Zollinger-Ellison syndrom og andre hypersekretoriske patologiske sygdomme der kræver langtidsbehandling, kan pantoprazol som alle syreblokerende præparater, reducere absorptionen af vitamin B12 (cyanocobalamin), hvilket skyldes hypo- eller aklorhydri. Dette bør tages i betragtning, hvis de pågældende kliniske symptomer observeres hos patienter, som har et lille depot af cyanocobalamin,eller risikofaktorer for nedsat cyanocobalamin-absorption ved langtidsbehandling, eller hvis der observeres relevante kliniske symptomer.

Langtidsbehandling

Patienter, der er i langtidsbehandling, bør kontrolleres regelmæssigt, specielt når behandlingsvarigheden er over 1 år.

Gastrointestinale infektioner forårsaget af bakterier

Behandling med pantoprazol **kan medføre en let forøget** risiko for gastrointestinale infektioner forårsaget af bakterier som f.eks. *Salmonella, Campylobacter* og *Clostridium difficile*.

Hypomagnesiæmi

Alvorlig hypomagnesiæmi har sjældent været rapporteret hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (PPI’er), 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 blive overset. Hypomagnesiæmi kan føre til hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter forbedres hypomagnesiæmi (og hypomagnesiæmi relateret hypokalcæmi 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, hovedsageligt beskedent, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer, især hvis det bruges i høje doser og i 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-Johnsons 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). På tidspunktet for ordinationen skal patienten 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 læsioner forekomme, især i sol-udsatte områder af huden, og hvis de ledsages af arthralgi, bør patienten omgående søge lægehjælp, og den sundhedsprofessionelle bør overveje at stoppe behandlingen med pantoprazol. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Interferens med laboratorieundersøgelser

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

Hjælpestoffer

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

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

Lægemidler med pH-afhængig absorptionsfarmakokinetik

På grund af den markante og langvarige hæmning af mavesyresekretionen, kan pantroprazol påvirke absorptionen af lægemidler, for hvilke gastrisk pH har væsentlig betydning for den orale biotilgængelighed, 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 af 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 pantoprazol dosis på 20 mg bør ikke overskrides. Det kan være nødvendigt at justere dosis af HIV protease-hæmmeren.

Koumarinantikoagulantia (phenprocoumon eller warfarin)

Samtidig administration af pantoprazol og 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 PPIer 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

Samtidig anvendelse af høje doser methotrexat (dvs. 300 mg) og protonpumpehæmmere er blevet rapporteret at øge methotrexatniveauet hos nogle patienter. Derfor kan det, hvor højdosis methotrexat anvendes, f.eks. ved cancer og psoriasis, være nødvendigt at overveje en midlertidig seponering af pantoprazol.

Andre interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseres i leveren via cytokrom P450-enzymsystemet. Den vigtigste metaboliseringsvej er demethylering via CYP2C19 og andre metaboliseringsveje inkluderer oxidation via CYP3A4.

Interaktionsstudier med lægemidler metaboliseret ad denne vej som f.eks. carbamazepin, diazepam, glibenclamid, nifedipin og orale contraceptive produkter som levonorgestrol og ethinyløstradiol udviser ingen klinisk signifikante interaktioner.

En interaktion mellem pantoprazol og andre lægemidler eller forbindelser, der metaboliseres af det samme enzymsystem, kan ikke udelukkes.

Resultater fra en række interaktionsforsøg viser, at pantoprazol ikke påvirker metaboliseringen af aktive stoffer, som metaboliseres af CYP1A2 (såsom koffein, theophyllin), CYP2C9 (såsom piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom ethanol), eller ikke forstyrrer p-glycoprotein relateret absorption af digoxin.

Der er ikke fundet interaktioner med samtidigt indgivne antacida.

Interaktionsstudier er blevet udført, idet der blev indgivet pantoprazol samtidigt med de respektive antibiotika (clarithromycin, metronidazol og amoxicillin). 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 laboratorietests*

Der er blevet rapporteret falsk-positive resultater af nogle urinscreeningstests 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 300-1.000 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 under graviditet.

Amning

Dyreforesøg har vist, at pantoprazol udskilles i modermælk. 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 behandling, skal vurderes ved at opgøre fordelen ved amning for barnet overfor fordelen af pantoprazol 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 "Orion" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der kan forekomme bivirkninger som f.eks. svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Patienter, der påvirkes af disse, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Det forventes, at der i gennemsnit er 5 % af patienterne, som oplever bivirkninger.

I nedenstående tabel er bivirkninger rapporteret ved brug af pantoprazol ordnet efter følgende hyppighedsklassifikation: 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 bivirkninger, der er rapporteret ved post-marketing erfaring, er det ikke muligt at anvende en bivirkningsfrekvens, og derfor er frekvensen for disse anført som "ikke kendt".

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet således at de alvorligste står først.

Tabel 1. Bivirkninger, der er observeret ved brug af pantoprazol i kliniske studier og efter markedsføringen.

| **Hyppighed** | **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**Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenvæ­rende data. |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** |
| Blod og lymfesystem |  |  | Agranulocytose | Trombocyto­peni, leukopeni, pancytopeni |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed (inklusive anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock) |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Hyperlipidæmi og forhøjede lipider (triglycerider, cholesterol), ændring i kropsvægt |  | Hyponatræmi, hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4), hypokalcæmi1, hypokalæmi1 |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnforstyrrelser | Depression (og forværring af allerede eksisterende symptomer) | Desoriente­ring (og forværring af allerede eksisterende symptomer) | Hallucinatio­ner, konfusion (især hos prædisponere­de patienter samt forværring af allerede eksisterende symptomer) |
| Nervesystemet |  | Hovedpine; svimmelhed | Smagsforstyrrel­ser |  | Paræstesi |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrel­ser/sløret syn |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Polypper på fundus (godartede) | Diarré kvalme/opkast­ning, udspilet abdomen og oppustethed, forstoppelse, tørhed i munden, abdominale smerter og ubehag |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer (transaminaser, γ‑GT) | Forhøjet bilirubin |  | Hepatocellulær skade, gulsot, leversvigt |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt/eksantem/eruptioner, kløe | Urticaria, angioødem |  | Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syn­drom (TEN), lægemiddel-relateret reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS),erythema multiforme, fotosensibili­tet, 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 |  | Muskelkram­per2 |
| Nyrer og urinveje |  |  |  |  | Interstitiel nefritis (med risiko for progression til nyresvigt) |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Gynækomasti |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  | Asteni; træthed og utilpashed | Forhøjet legemstemperatur, perifert ødem |  |  |

1 Hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi kan være relateret til forekomsten af hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4).

2 Muskelkramper som konsekvens 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:

LægemiddelstyrelsenAxel Heidesgade 1DK-2300 København SWebsted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen kendte symptomer på overdosering hos mennesker.

Doser op til 240 mg indgivet i.v. over 2 minutter er fundet veltolereret.

Da pantoprazol i stor udstrækning er proteinbundet, er det ikke let dialyserbart.

I tilfælde af overdosering med kliniske tegn på forgiftning, kan der ikke gives nogle specifikke terapeutiske anbefalinger, bortset fra symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod syrerelaterede forstyrrelser, protonpumpehæmmere. ATC-kode: A 02 BC 02.

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er en substitueret benzimidazol, som hæmmer sekretionen af saltsyre i maven ved en specifik blokade af parietalcellernes protonpumper.

Pantoprazol omdannes til dets aktive form i det sure miljø i parietalcellerne, hvor det hæmmer H+/K+-ATPase-enzymet, dvs. det sidste stadie i produktionen af saltsyre i maven. Hæmningen er dosisafhængig og indvirker både på den basale og den stimulerede syresekretion. De fleste patienter vil opnå symptomfrihed inden for to uger. Som for andre protonpumpe-hæmmere og H2-receptorantagonister nedsætter behandling med pantoprazol surhedsgraden i maven og øger derved gastrin proportionalt med reduktionen af surhedsgrad. Øgningen af gastrin er reversibel. Da pantoprazol bindes til enzymet distalt for cellereceptorniveauet, kan stoffet hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme, uanset om det aktive stof gives oralt eller intravenøst.

Farmakodynamiske virkninger

Fastende gastrinværdier stiger under pantoprazolbehandling. Ved anvendelse af pantoprazol i kort tid overskrider gastrinværdierne i de fleste tilfælde ikke den øvre grænse i normalområdet. Under langtidsbehandling fordobles gastrinværdierne i de fleste tilfælde. En usædvanlig stor forøgelse forekommer imidlertid kun i enkeltstående tilfælde. Som resultat heraf er en let til moderat forøgelse af antallet af specifikke endokrine (ECL) celler i maven set hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (simpel til adenomatoid hyperplasi). Dannelse af karcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) og ventrikelkarcinoider, som er fundet i dyreforsøg, er imidlertid ikke set hos mennesker i langtidsbehandling i de hidtil udførte forsøg (se pkt. 5.3).

På baggrund af resultaterne fra dyreforsøg kan det ikke helt udelukkes, at langtidsbehandling med pantoprazol over 1 år kan have indflydelse på skjoldbruskkirtlens endokrine parametre.

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.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Pantoprazol absorberes hurtigt, og der opnås maksimal plasmakoncentration selv efter en enkelt oral dosis på 20 mg (40 mg). I gennemsnit opnås maksimal serumkoncentration på 1‒1,5 mikrog/ml (2 3 mikrog/ml) ca. 2‒2,5 time (2,5 timer) efter indtagelsen, og disse værdier forbliver konstante ved gentagen dosering. De farmakokinetiske parametre er ens efter enkelt eller gentagen administration. Inden for dosisintervallet 10‒80 mg er pantoprazols plasmakinetik lineær efter både oral og intravenøs administration.

Den absolutte biotilgængelighed er fundet til at være omkring 77 %. Samtidig fødeindtagelse har ingen indvirkning på AUC eller den maksimale serumkoncentration og således heller ikke på biotilgængeligheden. Kun variationen i *lag-time* forøges ved samtidig fødeindtagelse.

Fordeling

Pantoprazols serumproteinbinding er ca. 98 %. Fordelingsvolumenet er på omkring 0,15 l/kg.

Biotransformation

Stoffet metaboliseres næsten udelukkende i leveren Den vigtigste metaboliseringsvej er demethylering via CYP2C19 med efterfølgende sulfatkonjugation, andre metaboliseringsveje inkluderer oxidation via CYP3A4.

Elimination

Den terminale halveringstid er ca. 1 time, og clearance er ca. 0,1 l/time/kg. I enkelte tilfælde var udskillelsen forlænget. På grund af den specifikke binding af pantoprazol til protonpumperne i parietalcellerne svarer halveringstiden for udskillelsen ikke til den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretionen).

Renal elimination repræsenterer den vigtigste udskillelsesvej (omkring 80 %) for pantoprazols metabolitter, mens resten udskilles med fæces. Hovedmetabolitten i både serum og urin er desmethylpantoprazol, der er bundet til sulfat. Hovedmetabolitternes halveringstid (ca. 1,5 time) er ikke meget længere end pantoprazols.

Særlige populationer

*Langsomme omsættere*

Omkring 3 % af den europæiske population mangler et funktionsdygtigt CYP2C19-enzym og kaldes *poor metabolisers* (langsomme omsættere). Hos disse individer er metaboliseringen af pantoprazol formodentlig hovedsagelig katalyseret via CYP3A4. Efter administration af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol var gennemsnitsarealet under plasmakoncentrationskurven omkring 6 gange højere for *poor metabolisers* end for individer med et funktionsdygtigt CYP2C19-enzym (hurtige omsættere). Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration blev øget med omkring 60 %. Disse fund har ingen betydning for doseringen af pantoprazol.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion anbefales ikke, når pantoprazol gives til patienter med nedsat nyrefunktion (inkl. dialysepatienter). Som hos raske forsøgspersoner er pantoprazols halveringstid kort. Kun ganske små mængder pantoprazol dialyseres. Skønt hovedmetabolitten har en moderat forlænget halveringstid (2‒3 timer), er udskillelsen stadig hurtig, og akkumulation finder således ikke sted.

*Nedsat leverfunktion*

Selvom halveringstiden øgedes til mellem 3 og 6 timer (7‒9 timer), og AUC-værdierne steg med faktor 3‒5 (5‒7) hos patienter med levercirrose (klasse A og B ifølge Child), steg den maksimale serumkoncentration kun let med faktor 1,3 (1,5) i forhold til raske forsøgspersoner.

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

Efter administration af enkelt dosis på 20 eller 40 mg pantoprazol til børn mellem 5‒16 år svarer AUC og Cmax til de værdier, der ses hos voksne.

Efter administration af enkeltdosis på 0,8 eller 1,6 mg pantoprazol/kg legemsvægt i.v. til børn mellem 2 og 16 år sås ikke signifikant sammenhæng mellem pantoprazolclearance og børnenes alder og vægt. AUC og fordelingsvolumen svarer til værdierne set hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

I et toårigt karcinogenicitetsforsøg på rotter fandt man neuroendokrine neoplasmer. Desuden blev der fundet planocellulære papillomer i formaven på rotter. Den mekanisme, der fører til, at substituerede benzimidazoler giver ventrikelcancer, er undersøgt nøje, og konklusionen er, at ventrikelcancer er en sekundær reaktion til den kraftige forøgelse af serumgastrinniveauet hos rotter i kronisk højdosisbehandling. I toårs-forsøgene med gnavere blev der observeret et øget antal levertumorer hos rotter og hos hunmus, hvilket blev tolket til at være en konsekvens af, at pantoprazol i udstrakt grad metaboliseres i leveren.

En beskeden forøgelse af neoplastiske forandringer i thyreoidea blev set i den gruppe rotter, der fik den højeste dosis (200 mg/kg). Forekomsten af disse neoplasmer hænger sammen med de pantoprazol-inducerede forandringer i nedbrydningen af thyroxin i rotteleveren. Der forventes ingen skadelige virkninger på skjoldbruskkirtlen, da den terapeutiske dosis hos mennesker er lav.

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 menneskelige kliniske eksponering. 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.

Undersøgelserne viste intet tegn på nedsat fertilitet eller teratogen effekt.

Passagen over placenta blev undersøgt hos rotter og blev fundet at stige ved fremskreden drægtighed. Som en konsekvens heraf øgedes koncentrationen af pantoprazol i fosteret kort før fødslen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mannitol (E421)

Crospovidon

Natriumcarbonat

Hydroxypropylcellulose

Calciumstearat

Overtræk

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Hypromellose

Triethylcitrat

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyamid/Alu/PVC/Alu blisterpakning

Pakningsstørrelser: 30, 56, 60, 98, 100 og 500 stk.

HDPE-beholder med polypropylen tillukning med forseglingsforing

Pakningsstørrelser: 56, 60, 98, 100, 280 og 500 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard  3

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58616

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. februar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. maj 2024