

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pantoprazol Pensa 20 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 20 mg pantoprazol (som pantoprazolnatriumsesquihydrat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver enterotablett inneholder 18,1 mg laktose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

Gul/okerfarget, avlang, drasjert tablett

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Voksne og ungdom fra og med 12 år:

- Symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom
- Langtidsbehandling av refluxøsofagitt og forebygging av tilbakefall.

Voksne:

- Forebygging av gastroduodenalsår induisert av ikke-selektive, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) hos pasienter i risikozonen med behov for kontinuerlig NSAID-behandling (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne og ungdom fra og med 12 år:

Behandling av reflukssykdom og relaterte symptomer:

Anbefalt dosering er én Pantoprazol Pensa 20 mg enterotablett daglig. Symptomlindring oppnås vanligvis i løpet av 2–4 uker. Hvis pasienten fremdeles har symptomer, leges tilstanden normalt hvis behandlingen fortsetter i ytterligere 4 uker.

Når tilstanden er normalisert kan tilbakevendende symptomer kontrolleres ved å ta 20 mg én gang daglig etter behov ("on demand"-behandling). Det bør vurderes å gå over til kontinuerlig behandling hvis symptomene ikke kan kontrolleres tilstrekkelig med "on demand"-behandling.

Langtidsbehandling av refluxøsofagitt og forebygging av tilbakefall:

Til langtidsbehandling anbefales en vedlikeholdsdose på 20 mg pantoprazol daglig (én Pantoprazol Pensa 20 mg tablett per dag). Ved tilbakefall kan dosen økes til 40 mg pantoprazol daglig. Pantoprazol Pensa 40 mg kan brukes om ønskelig. Når betennelsen i øsofagus er leget, kan dosen reduseres til 20 mg pantoprazol igjen.

Voksne:

Forebygging av peptiske sår forårsaket av ikke-selektive, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) hos pasienter i risikozonen med behov for kontinuerlig NSAID-behandling:

Anbefalt peroral dosering er én Pantoprazol Pensa 20 mg enterotablett daglig.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Pantoprazol Pensa bør ikke brukes til barn under 12 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen.

Nedsatt leverfunksjon:

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal ikke ta mer enn 20 mg pantoprazol daglig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon:

Det er ikke behov for å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre pasienter:

Det er ikke behov for å justere dosen hos eldre pasienter.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon:

Hos pasienter med alvorlig leverskade skal leverfunksjonen monitoreres regelmessig under behandlingen med pantoprazol, spesielt ved langtidsbehandling. Ved økning i leverenzymmer, bør behandlingen avsluttes (se pkt. 4.2).

Samtidig administrasjon med NSAID:

Pantoprazol Pensa 20 mg skal kun brukes til å forebygge peptiske sår forårsaket av ikke-selektive, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) hvis pasienten trenger kontinuerlig behandling med disse legemidlene og har økt risiko for gastrointestinale komplikasjoner. Den økte risikoen skal vurderes i henhold til individuelle risikofaktorer, for eksempel høy alder (> 65), tidligere forekomst av peptiske sår eller blødning i øvre gastrointestinaltraktus.

Ved alarmsymptomer

Hvis pasienten viser foruroligende tegn eller symptomer (f.eks. betydelig og utilsiktet vekttap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, hematemese, anemi eller melena), og når ventrikkelsår mistenkes eller er påvist, skal malign sykdom utelukkes, da behandling med pantoprazol kan lindre symptomer og forsinke diagnose.

Videre undersøkelser skal vurderes hvis symptomene vedvarer til tross for adekvat behandling.

Samtidig administrering med atazanavir

Samtidig administrering av atazanavir sammen med protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjonen av atazanavir og en protonpumpehemmer ikke kan unngås,

anbefales tett klinisk overvåkning (f.eks. virusmengde) kombinert med en økning av dosen av atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosen av pantoprazol må ikke overskride 20 mg/dag.

Påvirkning av absorpsjonen av vitamin B₁₂

I likhet med alle legemidler som hemmer produksjon av magesyre, kan opptaket av vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) bli redusert på grunn av hypoklorhydri eller aklorhydri. Det må tas hensyn til dette hos pasienter som får langtidsbehandling, og som har redusert vitamin B₁₂-lager i kroppen eller risiko for redusert opptak av vitamin B₁₂, eller hos pasienter som viser tegn eller symptomer på B₁₂-mangel.

Langtidsbehandling

Pasientene må overvåkes regelmessig hvis de tar dette legemidlet over en lang periode, spesielt hvis behandlingen varer i mer enn et år.

Redusert syresekresjon, enten som følge av protonpumpehemmere eller annet, øker bakterietallet som normalt er å finne i gastrointestinaltraktus.

Gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier

Som med alle protonpumpehemmere (PPI) kan det forventes at også pantoprazol vil øke antall bakterier som normalt er til stede i øvre gastrointestinaltraktus.

Behandling Pantoprazol Pensa kan gi en noe større risiko for gastrointestinale infeksjoner, forårsaket av bakterier som *Salmonella* og *Campylobacter* og *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere som pantoprazol i minst tre måneder og i de fleste tilfeller ett år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi, som tretthet, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi, kan oppstå, men de kan inntre gradvis og bli oversett. Hos de fleste rammede pasienter medførte magnesiumtilskudd og seponering av protonpumpehemmeren bedring av hypomagnesemien.

Hos pasienter med forventet langvarig behandling eller som tar protonpumpehemmere sammen med digoksin eller legemidler som kan gi hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivået før oppstart av behandling med protonpumpehemmere og regelmessig under behandling.

Benfrakturer

Protonpumpehemmere, spesielt ved bruk i høye doser og over lang tid (>1 år), kan gi en liten økning i risikoen for hofte-, håndledds og ryggfraktur, hovedsakelig hos eldre eller i nærvær av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier indikerer at protonpumpehemmere kan øke samlet frakturrisiko med 10–40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med osteoporoserisiko bør få oppfølging i samsvar med gjeldende kliniske retningslinjer og bør ha adekvat inntak av vitamin D og kalsium.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Pantoprazol Pensa bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med Pantoprazol Pensa 20 mg stoppes minst fem dager før måling av CgA (se punkt 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er

normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Laktose

Pasienter med en sjelden, arvelig galaktoseintoleranse, laktasemangel eller glukosegalaktosemalabsorpsjon skal ikke ta Pantoprazol Pensa 20 mg.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av pantoprazol på absorpsjonen av andre legemidler

På grunn av kraftig og langvarig hemming av sekresjonen av magesyre kan pantoprazol redusere absorpsjonen av legemidler med gastrisk pH-avhengig biotilgjengelighet, for eksempel enkelte midler mot sopp som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, og andre legemidler som erlotinib.

Legemidler mot HIV (atazanavir)

Samtidig administrering av atazanavir og andre legemidler mot HIV hvis absorpsjon er pH-avhengig, sammen med protonpumpehemmere kan føre til en betydelig reduksjon i biotilgjengeligheten til disse legemidlene mot HIV. Det er mulig at effekten av disse legemidlene påvirkes. Samtidig administrering av protonpumpehemmere og atazanavir anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Kumarinantikoagulantia (fenprocoumon eller warfarin)

Selv om det ikke ble funnet interaksjoner i kliniske farmakokinetiske studier der fenprocoumon eller warfarin ble tatt samtidig, har det kommet noen få isolerte rapporter om endringer i protrombintid/INR etter at legemidlet kom på markedet. Det anbefales derfor at protrombintid/INR overvåkes hos pasienter som mottar samtidig behandling med kumarinantikoagulanter etter at pantoprazol-behandling er påbegynt eller avsluttet, eller ved uregelmessig bruk av pantoprazol.

Metotreksat

Ved samtidig bruk av høye doser metotreksat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehemmere er det blitt rapportert en økning av metotreksatnivåene hos enkelte pasienter. I situasjoner hvor høye doser metotreksat brukes, som for eksempel ved kreft og psoriasis, bør derfor en midlertidig seponering av pantoprazol vurderes.

Andre interaksjonsstudier

Pantoprazol metaboliseres i omfattende grad i leveren via cytokrom P450-enzymssystemet.

Den viktigste metabolske banen er demetylering via CYP2C19, og andre metabolske baner er blant annet oksidasjon via CYP3A4.

Interaksjonsstudier med legemidler som også metaboliseres via disse banene, f.eks. karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, og p-piller som inneholder levonorgestrel og etinyløstradiol, viste ingen klinisk signifikante interaksjoner.

Resultater fra en rekke interaksjonsstudier viser at pantoprazol ikke påvirker metabolismen av virkestoffer som metaboliseres via CYP1A2 (f.eks. koffein, teofyllin), CYP2C9 (f.eks. piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (f.eks. metoprolol), CYP2E1 (f.eks. etanol) eller ikke interfererer med p-glykoproteinrelatert absorpsjon av digoksin.

Det ble ikke funnet interaksjoner ved samtidig administrasjon av antacider.

Det er også utført interaksjonsstudier der pantoprazol ble gitt samtidig med de respektive antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoxicillin). Ingen klinisk relevante interaksjoner

ble funnet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av pantoprazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Pantoprazol Pensa 20 mg skal ikke brukes av gravide, med mindre dette er strengt nødvendig.

Amming

Dyrestudier har vist utskillelse av pantoprazol i morsmelk. Det er rapportert om utskillelse i human brystmelk. Det bør avgjøres om moren skal fortsette/avslutte amming eller fortsette/avslutte behandling med Pantoprazol Pensa 20 mg, avhengig av hvor viktig amming er for barnet og hvor viktig behandling med Pantoprazol Pensa 20 mg er for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger, som svimmelhet og synsforstyrrelser, kan forekomme (se pkt. 4.8). Ved slike bivirkninger skal pasienten unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Det kan forventes at cirka 5 % av pasientene vil få bivirkninger. De vanligste bivirkningene som er rapportert, er diaré og hodepine, som oppstår hos cirka 1 % av pasientene.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger som er rapportert med pantoprazol. Bivirkningene er rangert i henhold til følgende frekvens:
Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

For alle bivirkningene som er rapportert etter markedsføring, er det ikke mulig å fastslå en bivirkningsfrekvens, og disse er derfor angitt med frekvensen "ikke kjent".
I hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvens	vanlige	mindre vanlige	sjeldne	svært sjeldne	ikke kjent
Organsystem					
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Agranulocytose	Trombocytopeni, Leukopeni, Pancytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet (inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hyperlipidemier og forhøyede lipider (triglycerider, kolesterol); vektendringer		Hyponatremi Hypomagnesemi (se pkt. 4.4); Hypokalsemi ¹ ; Hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyrrelser	Depresjon (og alle forverring)	Desorientering (og alle forverring)	Hallusinasjoner, Forvirring,

					(spesielt hos predisponerte pasienter, samt forverring av slike symptomer)
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	Smaksforstyrrelser		Parestesi
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser/ tåkesyn		
Gastrointestinale sykdommer	Kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)	Diaré; Kvalme, oppkast, Abdominal distensjon og oppblåsthet Obstipasjon; Tørr munn; Abdominal smerte og abdominalt ubehag	Munntørhet		Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverenzymmer (transaminaser, γ -GT) og forhøyede triglyserider.	Økt bilirubin		Hepatocellulær skade, gulsott, leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett/eksantem/erupsjon; Pruritus	Urtikaria, angioødem,		Stevens-Johnsons syndrom, Erythema multiforme, Lyells syndrom, Lysfølsomhet, Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Fraktur i hofte, håndledd eller rygg (se pkt. 4.4)		Artralgi, Myalgi		Muskelspasmer som følge av elektrolyttforstyrrelser
Sykdommer i nyre og urinveier					Interstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, utmattelse og malaise	Økt kroppstemperatur, Perifert ødem		

¹ Hypokalsemi i forbindelse med hypomagnesemi

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen kjente symptomer på overdose hos mennesker.

Systemisk eksponering med opptil 240 mg administrert intravenøst over en periode på 2 minutter, ble godt tolerert.

Serumproteinbindingen til pantoprazol er omfattende, og kun en liten mengde pantoprazol blir dialysert.

Ved overdose med kliniske tegn på intoksikasjon gis symptomatisk og støttende behandling. Det foreligger ingen spesifikke terapeutiske anbefalinger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: protonpumpehemmere, ATC-kode: A02BC02

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er et substituert benzimidazol som hemmer sekresjonen av hydroklorisyre i magesekken ved spesifikk blokkering av parietalcellenes protonpumper.

Pantoprazol omdannes til sin aktive form i parietalcellenes syrekanal og hemmer enzymet H^+ , K^+ -ATPase, dvs. det siste stadiet i produksjonen av saltsyre i magen. Hemmingen er doseavhengig og virker på både basal og stimulert magesyresekresjon. De fleste pasienter blir symptomfrie i løpet av to uker. I likhet med andre protonpumpehemmere og H_2 -reseptorblokkere reduserer pantoprazol magesyrenivået, noe som forårsaker en økning i gastrin i forhold til syrereduksjonen. Økningen i gastrin er reversibel. Ettersom pantoprazol binder seg til enzymet distalt for reseptornivået, kan det påvirke syresekresjonen uavhengig av stimuli fra andre substanser (acetylkolin, histamin og gastrin). Pantoprazol har samme effekt enten det administreres oralt eller intravenøst.

Det fastende gastrinnivået øker med pantoprazol. Hvis pantoprazol kun brukes til korttidsbehandling, vil gastrinnivået normalt ikke overskride øvre normalgrense. Hvis pantoprazol tas over en lengre periode, kan gastrinnivået fordobles. En svært stor økning forekommer imidlertid kun i isolerte tilfeller. Ved langtidsbehandling forekommer en mild til moderat økning av bestemte endokrine (ECL = enterokromaffin-lignende) celler i magen hos et mindretall av pasientene (simpel til adenomatoid hyperplasi). Dannelse av karsionide forstadier (atypisk hyperplasi) eller gastriske karsionider, som rapportert i dyrestudier (se pkt. 5.3), er imidlertid ikke observert i studier på mennesker.

Resultater fra dyrestudier viser at det ikke kan utelukkes helt at langvarig behandling med pantoprazol i over ett år kan påvirke endokrine thyreoideaparametre.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pantoprazol absorberes raskt, og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås selv etter en enkeltdose på 20 mg gitt oralt. Ved et gjennomsnitt på cirka 2,0 til 2,5 timer p.a. oppnås maksimal serumkonsentrasjon på cirka 1–1,5 µg/ml, og disse verdiene forblir konstante etter flere administreringer. Farmakokinetikken endres ikke etter enkeltdoser eller gjentatt administrasjon. I doseområdet 10–80 mg er plasmakinetikken til pantoprazol lineær etter både oral og intravenøs administrering.

Tablettenes absolutte biotilgjengelighet ble funnet å være cirka 77 %. Samtidig inntak av mat påvirket ikke AUC, maksimal serumkonsentrasjon og dermed heller ikke på biotilgjengelighet. Det er kun variabiliteten i latenstid som vil være økt ved samtidig matinntak.

Distribusjon

Serumproteinbindingen til pantoprazol er ca. 98 %. Distribusjonsvolumet er ca. 0,15 l/kg.

Eliminasjon

Pantoprazol metaboliseres nesten utelukkende i leveren. Den viktigste metabolske banen er demetylering via CYP2C19, med etterfølgende sulfatkonjugering, andre metabolske baner inkluderer oksidasjon via CYP3A4.

Terminal halveringstid er ca. 1 time og clearance ca. 0,1 l/h/kg. Hos et lite antall pasienter går elimineringen langsommere. På grunn av mekanismen som binder pantoprazol til parietalcellenes protonpumper, korrelerer ikke eliminasjonshalveringstiden ikke med den mye lengre virkningstiden (hemming av syresekresjon).

De fleste metabolittene (ca. 80 %) skilles ut i nyrene, og resten forsvinner med avføringen. Hovedmetabolitten i serum og urin er desmetylpantoprazol som konjugeres med sulfat. Halveringstiden til denne hovedmetabolitten (ca. 1,5 time) er ikke mye lengre enn halveringstiden til pantoprazol.

Karakteristika hos spesielle pasientgrupper

Ca 3 % av den europeiske befolkningen mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym, og kalles ”dårlige metaboliserere”. Hos disse personene katalyseres metabolismen av pantoprazol sannsynligvis hovedsakelig via CYP3A4. Etter administrering av én dose 40 mg pantoprazol var gjennomsnittlig areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven cirka 6 ganger høyere hos dårlige metaboliserere enn hos personer som har et funksjonelt CYP2C19-enzym (gode metaboliserere). Gjennomsnittlig maksimale plasmakonsentrasjoner var økt med cirka 60 %. Disse funnene har ingen konsekvenser for doseringen av pantoprazol.

Det er ikke nødvendig å redusere dosen når pantoprazol gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert dialysepasienter). Som hos friske personer er pantoprazols halveringstid kort. Kun en liten mengde pantoprazol blir dialysert. Selv om hovedmetabolitten får en moderat økning i halveringstiden (2–3 timer), er utskillelsen fremdeles hurtig og akkumulering oppstår ikke.

Hos pasienter med levercirrhose (klassifisert som Child A og Child B) øker halveringstiden til 3–6 timer, og AUC øker med en faktor på 3–5. Den maksimale serumkonsentrasjonen øker imidlertid kun med en faktor på 1,3 sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

En relativt svak økning i AUC og $C_{\max}$ hos eldre pasienter har ingen klinisk relevans.

Barn

Etter administrering av orale enkeltdoser på 20 eller 40 mg pantoprazol til barn i alderen 5–16 år, var AUC og $C_{\max}$ tilsvarende verdiene hos voksne.

Etter administrering av intravenøse enkeltdoser på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol til barn i alderen 2–16 år, var det ingen signifikant sammenheng mellom clearance av pantoprazol og alder eller vekt. AUC og distribusjonsvolum samsvarte med data fra voksne.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser for neuroendokrine svulster. Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

I en toårig karsinogenisitetstudie på rotter ble det funnet neuroendokrine tumorer. I tillegg ble det funnet skvamøse cellepapillomer i rattenes formage. Mekanismen, som er basert på det at substituerte benzimidazoler fører til dannelse av gastriske karsinoider, ble undersøkt umiddelbart og det er konkludert med at det er en sekundær reaksjon på de kraftig forhøyede serumgastrinnivåene som oppstår hos rotter ved kronisk høydosebehandling.

Det ble observert en høyere forekomst av levertumorer hos rotter (kun i én studie) og hunnmus i de toårige studiene, noe som trolig er en konsekvens av pantoprazolets høye metaboliseringshastighet i leveren.

I én av studiene ble det observert en mindre økning i forekomsten av neoplasmer i thyreoidkjertelen hos den gruppen av rotter som fikk høyest dose (200 mg/kg). Forekomsten av disse neoplasmene er forbundet med at tyroksin brytes ned på en annen måte i rotteleveren på grunn av pantoprazol. Ettersom den terapeutiske dosen hos mennesker er lav, forventes det ingen bivirkninger på thyreoidkjertelen.

I reproduksjonsstudier av dyr ble det observert noe føtotoksisitet ved doser over 5 mg/kg. Tester har ikke påvist evidens for nedsatt fertilitet eller teratogene effekter. Overføring av pantoprazol via placenta ble undersøkt hos rotter. Den øker utover i svangerskapet. Derfor er konsentrasjonen i fosteret forhøyet rett før fødselen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460i)

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Fargedrasjering:

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioksid (E171)

Talkum (E553b)

Jernoksid, gult (E172)

Aluminiumpigment, kinolingult (E104)

Gastroresistent drasjering:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer

Natriumlaurylsulfat

Polysorbat 80
Trietylsitrat (E1505)
Talkum (E553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning: 3 år.
Tablettbeholder 3 år. Holdbarhet etter første åpning: 90 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning: Oppbevares ved høyst 30 °C.
Tablettbeholder: Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning: Aluminium/aluminiumsfolie
Originalpakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 enterotabletter.

Tablettbeholder: HDPE-flaske med HDPE- eller PP-skrulokk med tørkemiddel.
Originalpakninger med 7, 14, 28, 30, 50 eller 90 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pensa Pharma AB
Norrlandsgatan 10
111 43 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

08-6158

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

20.09.2010/30.04.2013

10. OPPDATERINGSDATO

16.02.2023