

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazol Krka 40 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 40 mg pantopratsolia (pantopratsolinatriumseskvihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

- sorbitoli: 36 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Vaalea ruskeankeltainen, soikea ja hieman kaksoiskupera enterotabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret

- refluksiesofagiitti

Aikuiset

- *Helicobacter pylori (H. pylori)* -bakteerin häätöhoito yhdessä sopivan antibioottihoidon kanssa, jos potilaalla on *H. pylori* -bakteeriin liittyvä maha- tai pohjukaissuolihaava
- Maha- ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger–Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretooriset sairaustilat.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille

Refluksiesofagiitti

Yksi Pantoprazol Krka -tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 Pantoprazol Krka -tablettiin vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Refluksiesofagiitin hoitoon tarvitaan tavallisesti 4 viikon jakso. Jos tämä ei riitä, sairaus paranee tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa.

Aikuiset

H. pylori -häätöhoito yhdessä kahden sopivan antibiootin kanssa

Jos potilaalla on *H. pylori* -infektio ja maha- tai pohjukaissuolihaava, taudinaiheuttaja häädetään yhdistelmähoidolla. Viralliset bakteeriresistenssiä ja antibakteeristen aineiden oikeaa käyttöä ja määräämistä koskevat paikalliset ohjeet (esim. kansalliset suositukset) pitää ottaa huomioon. Resistenssistä riippuen *H. pylori* -häätöön voidaan suositella seuraavia yhdistelmiä:

- a) yksi Pantoprazol Krka -tabletti kahdesti vuorokaudessa

+ 1000 mg amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa
+ 500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa

b) yksi Pantoprazol Krka -tabletti kahdesti vuorokaudessa
+ 400–500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) kahdesti vuorokaudessa
+ 250–500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa

c) yksi Pantoprazol Krka -tabletti kahdesti vuorokaudessa
+ 1000 mg amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa
+ 400–500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) kahdesti vuorokaudessa

H. pylori -infektion häätöhoidossa toinen Pantoprazol Krka -tabletti otetaan tuntia ennen ilta-ateriaa. Yhdistelmähoito kestää tavallisesti 7 vuorokautta ja hoitoa voidaan pidentää 7 vuorokaudella, jolloin kokonaiskesto on kaksi viikkoa. Jos pantopratsolihoiton jatkaminen on tarpeen haavaumien paranemisen varmistamiseksi, noudatetaan maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoidon annossuosituksia.

Jos yhdistelmähoito ei sovi, esim. jos potilaan *H. pylori* -testin tulos on negatiivinen, seuraavia annostusohjeita pitää noudattaa Pantoprazol Krka -monoterapiassa:

Mahahaavan hoito

Yksi Pantoprazol Krka -tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 Pantoprazol Krka -tablettiin vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Mahahaavan hoitoon tarvitaan tavallisesti 4 viikon jakso. Jos tämä ei riitä, sairaus paranee tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa.

Pohjukaissuolihaavan hoito

Yksi Pantoprazol Krka -tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 Pantoprazol Krka -tablettiin vuorokaudessa), etenkin kun muuhun hoitoon ei ole saatu vastetta. Pohjukaissuolihaava paranee tavallisesti 2 viikon hoidolla. Jos kahden viikon hoitajakso ei riitä, sairaus paranee lähes kaikissa tapauksissa seuraavien 2 kahden viikon kuluessa.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä ja muut hypersekretoriset sairaustilat

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoristen sairaustilojen pitkäaikaishoito aloitetaan 80 mg:n vuorokausiannoksella (2 Pantoprazol Krka 40 mg -tablettia). Sen jälkeen annosta voidaan suurentaa tai pienentää mahahapon erityksen perusteella. Jos vuorokausiannos on suurempi kuin 80 mg, se otetaan kahdessa osassa. Annos voidaan tilapäisesti suurentaa yli 160 mg:aan pantopratsolia, mutta tätä annosta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen hapon salpaamiseksi riittävästi. Zollinger-Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretoristen sairaustilojen hoidon kestoa ei ole rajoitettu vaan se päätetään kliinisen tarpeen perusteella.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa (1 20 mg:n Pantoprazol Krka -tabletti). Pantoprazol Krka -valmistetta ei saa käyttää yhdistelmähoiton osana *H. pylori* -häätöhoidossa, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan toimintahäiriö, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa Pantoprazol Krka -valmisteen tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoidossa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Pantoprazol Krka -valmistetta ei saa käyttää yhdistelmähoiton osana *H. pylori* -häätöhoidossa, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa Pantoprazol Krka -valmisteen tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoidossa.

Pediatriset potilaat
Alle 12-vuotiaat lapset

Pantoprazol Krka -valmisteen käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä on vain vähän tietoa.

Antotapa

Tabletteja ei saa pureskella tai murskata. Tabletit niellään kokonaisina tuntia ennen ateriaa veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bentsimidatsoleille, sorbitolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa, maksaentsyymiarvoja on tarkkailtava säännöllisesti pantopratsolihoidon aikana, varsinkin pitkään jatkuvan hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot suurenevät, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmähoito

Yhdistelmähoitossa on huomioitava kaikkien käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen tiedot.

Mahalaukun pahanlaatuiset sairaudet

Pantopratsolin oireita lievittävä vaikutus saattaa peittää taustalla olevien mahalaukun pahanlaatuisten sairauksien oireet ja voi siten viivyttää oikean diagnoosin tekoa. Jos hälyttäviä oireita (kuten merkittävää tahatonta painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennusta, anemiamia tai mustia veriulosteita) ilmenee tai jos potilaalla epäillä tai todetaan mahahaava, pitää pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus sulkea pois.

Lisätutkimuksia pitää harkita, jos oireet eivät lieydy asianmukaisesta hoidosta huolimatta.

Yhteiskäyttö HIV-proteaasin estäjien kanssa

Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaasin estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Vaikutus B12-vitamiinin imeytymiseen

Muiden mahahapon muodostusta estävien lääkkeiden tavoin myös pantopratsoli voi vähentää B12-vitamiinin (syankobalamiini) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian seurauksena Zollinger-Ellisonin oireyhtymää tai jotakin muuta pitkäaikaishoitoa vaativaa hypersekretoorinen sairautta sairastavilla. Tämä on otettava huomioon potilailla, joiden elimistön B12-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla on riskitekijöitä, jotka voivat vähentää B12-vitamiinin imeytymistä pitkäaikaishoidossa, tai jos havaitaan tähän viittaavia kliinisiä oireita.

Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoidossa, etenkin jos hoito kestää yli vuoden, potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti.

Bakteerien aiheuttamat maha-suolikanavan tulehdukset

Pantoprazol Krka -hoito saattaa suurentaa maha-suolikanavan bakteeritulehdusten riskiä hieman (kuten *Salmonella*, *Campylobacter* ja *C. difficile*).

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on harvoissa tapauksissa raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten Pantoprazol Krka ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan ja/tai hypokalemiaan (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla hypomagnesemia (ja hypomagnesemiaan liittyvä hypokalsemia ja/tai hypokalemia) korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Luunmurtumat

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Pantoprazol Krka-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutus laboratoriotuloksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Pantoprazol Krka -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Pantoprazol Krka sisältää sorbitolia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 36 mg sorbitolia per tabletti.

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden imeytymisen farmakokinetiikka on pH-arvosta riippuvainen

Suuresta ja pitkäkestoisesta mahahapon erityksen estosta johtuen pantopratsoli saattaa vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden imeytymiseen, joiden biologinen hyötyosuus suun kautta otettuina riippuu mahan pH:sta. Näitä ovat esim. jotkut atsolisieniläkkeet, kuten ketokonatsoli, itraconatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

HIV-proteaasin estäjät

Pantopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaasin estäjien (kuten atatsanaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaasin estäjien hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Jos HIV-proteaasin estäjän ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, suositellaan potilaan tilan huolellista kliinistä seurantaa (esim. viruskuorma). Pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa. HIV-proteaasin estäjän annosta on mahdollisesti säädettävä.

Kumariiniantikoagulantit (fenprokumoni tai varfariini)

Pantopratsolin ja varfariinin tai fenprokumonin samanaikainen anto ei ole muuttanut varfariinin tai fenprokumonin farmakokinetiikkaa tai potilaan INR-arvoa. Protonipumpun estäjiä ja varfariinia tai fenprokumonia samanaikaisesti saaneilla potilailla on kuitenkin raportoitu suurentuneita INR-arvoja ja pidentynyttä protrombiiniaikaa. INR-arvon nousu ja protrombiiniajan piteneminen voivat johtaa normaalista poikkeaviin verenvuotoihin ja jopa potilaan kuolemaan. Pantopratsolia ja varfariinia tai fenprokumonia saavia potilaita on mahdollisesti seurattava INR-arvon nousun ja protrombiiniajan pitenemisen varalta.

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiannosten (esim. 300 mg) ja protonipumpun estäjien samanaikaisen käytön on ilmoitettu johtavan joillakin potilailla metotreksaattipitoisuuksien suurenemisen. Suuriannoksista metotreksaattia käytettäessä (esim syövän tai psoriaasin hoidon yhteydessä) on siis ehkä harkittava pantopratsolihoidon tilapäistä keskeyttämistä.

Muut yhteisvaikutustutkimukset

Pantopratsoli metaboloituu laajasti maksassa sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19:n kautta tapahtuva demetylaatio ja muihin metaboliareitteihin lukeutuu mm oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Yhteisvaikutustutkimuksissa muiden samojen reittien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten karbamatsepiinin, diatsepaamin, glibenklamidin, nifedipiinin ja levonorgestreeliä ja etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien, kanssa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Pantopratsolin yhteisvaikutuksia muiden saman entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden tai lääkeaineiden kanssa ei voida poissulkea.

Useiden yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että pantopratsoli ei vaikuta sellaisten vaikuttavien aineiden metaboliaan, jotka metaboloituvat CYP1A2:n (kuten kofeiini, teofylliini), CYP2C9:n (kuten piroksikaami, diklofenaakki, naprokseeni), CYP2D6:n (kuten metoprololi) tai CYP2E1:n (kuten etanoli) kautta, eikä se häiritse digoksiinin p-glykoproteiiniin liittyvää imeytymistä.

Yhteisvaikutuksia ei esiintynyt samanaikaisen antasidien käytön aikana.

On myös tehty yhteisvaikutustutkimuksia pantopratsolin ja yhdistelmähoidossa käytettävien antibioottien (klaritromysiini, metronidatsoli, amoksisilliini) kesken. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP2C19-entsyymiä:

CYP2C19-entsyymien toimintaa estävät aineet, kuten fluvoksamiini, saattavat lisätä potilaan systeemistä altistumista pantopratsolille. Pantopratsoliannoksen pienentämistä voidaan harkita potilaille, jotka saavat pitkäaikaista pantopratsolihoitoa, tai potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat pienentää näiden entsyymien kautta metaboloituvien protonipumpun estäjien pitoisuuksia plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskaudesta) pantopratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Pantoprazol Krka-lääkkeen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on havaittu pantopratsolin erittymistä rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoa pantopratsolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi päätös imetyksen jatkamisesta/lopettamisesta tai Pantoprazol Krka -hoidon jatkamisesta/lopettamisesta pitäisi tehdä niin, että otetaan huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Pantoprazol Krka -hoidon hyöty naisille.

Hedelmällisyys

Pantopratsolilla suoritetuissa eläintutkimuksissa ei ole nähty minkäänlaisia viitteitä heikentyneestä hedelmällisyydestä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pantopratsolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja näköhäiriöitä, saattaa esiintyä (katso kohta 4.8). Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

On odotettavissa, että noin 5 %:lle potilaista tulee haittavaikutuksia.

Alla olevassa taulukossa luetellaan pantopratsolin käytön aikana raportoidut haittavaikutukset seuraavan yleisyyssuokituksen mukaan:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kaikesta valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä ei ole mahdollista arvioida haittavaikutusten yleisyyttä, joten niiden kohdalla on yleisyytenä mainittu ”tuntematon”.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyyssuokissa niin, että ensin mainitaan vakavimmat haittavaikutukset.

Haittavaikutustaulukko

Taulukko 1. Pantopratsolin aiheuttamat haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä

Esiintymistiheys/ Elinluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntema- ton
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	Trombosyto- penia Leukopenia Pansytopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen		

Esiintymistiheys/ Elinluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte ma- ton
			sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemia ja rasva-arvojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		Hyponatremia; Hypomagnesemia (<i>katso kohta 4.4</i>) Hypokalsemia ¹ Hypokalemia ¹
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt	Masennus (ja sen paheneminen)	Desorientaatio (ja sen paheneminen)	Hallusinaatiot, sekavuus (erityisesti altistuneilla potilailla, sekä näiden oireiden paheneminen siinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)
Hermosto		Päänsärky, huimaus	Makuhäiriöt		Tuntoharhat
Silmät			Näköhäiriöt / näön hämärtyminen		
Ruoansulatus- elimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli Pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja -vaivat			Mikroskooppi- nen koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymi- arvojen suureneminen (transaminaasit, γ-GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasoluvau- riot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma / eksanteema / iho-oireiden puhkeaminen, kutina	Urtikaria; angioedeema		Stevens- Johnsonin oireyhtymä; erythema multiforme; Lyellin oireyhtymä; valoyliherk- kyys; Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus

Esiintymistiheys/ Elinluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte ma- ton
					(katso kohta 4.4); Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (<i>katso kohta 4.4</i>)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihaskouristukset ²
Munuaiset ja virtsatiet					Tubulointerstitiaalinen munuaistulehdus (TIN) (joka voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkous, voimattomuus ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaminen, ääreisturvotus		

¹ Hypokalsemia ja/tai hypokalemia saattavat liittyä hypomagnesemian esiintymiseen (ks. kohta 4.4)

² Lihaskouristus elektrolyytihäiriön seurauksena

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

Systeemisessä altistuksessa jopa 240 mg:n annokset annettuna laskimoon 2 minuutin aikana olivat hyvin siedettyjä.

Hoito

Koska pantopratsoli sitoutuu laajasti proteiineihin, se ei poistu helposti dialyysillä.

Jos yliannostuksesta aiheutuu kliinisiä myrkytysoireita, hoidoksi suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

Vaikutusmekanismi

Pantopratsoli on substituoitu bentsimidatsoli, joka estää mahan suolahappoeritystä salpaamalla spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuja.

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseksi muodokseen parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä, eli suolahapon muodostuksen viimeistä vaihetta mahalaukussa. Esto on annoksesta riippuvainen ja vaikuttaa sekä perus- että stimuloituun haponeritykseen. Useimmilla potilailla oireet häviävät kahden viikon kuluessa. Muiden protonipumpun estäjien ja H₂-salpaajien tavoin myös pantopratsoli vähentää mahalaukun happamuutta ja suurentaa siten gastriinipitoisuutta suhteessa happamuuden vähentymiseen. Gastriinin määrän lisääntyminen on korjautuvaa. Koska pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solureseptoritasoon nähden, se voi estää suolahapon eritystä riippumatta muiden aineiden (asetyylkoliini, histamiini, gastriini) aiheuttamasta stimulaatiosta. Vaikutus on sama sekä suun kautta otetulla että laskimoon annetulla valmisteella.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmissa tapauksissa ylitä normaalia ylärajaa. Pitkäaikaisen hoidon aikana gastriinitasot useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurenevat liikaa kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena mahalaukun spesifisten endokriinisten solujen (ECL-solujen) määrä suurenee hieman tai kohtalaisesti pienellä osalla potilaista pitkäkestoisen hoidon aikana (yksinkertaisesta adenomatoidiseen hyperplasiaan). Tähänastisten tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittua karsinoidiesiasteiden (epätyypillinen hyperplasia) tai mahalaukun karsinoidien muodostusta ei kuitenkaan ole havaittu ihmisellä.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia. Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Eläinkokeiden tulosten perusteella vaikutuksia kilpirauhasen endokriinisiin parametreihin ei voida kokonaan sulkea pois, kun pitkäaikainen pantopratsolihoito kestää yli vuoden.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pantopratsoli imeytyy nopeasti ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan jo yhden suun kautta otettavan 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Enimmäispitoisuus seerumissa, noin 2–3 µg/ml, saavutetaan keskimäärin noin 2,5 tunnin kuluttua. Nämä arvot pysyvät muuttumattomina myös toistuvassa annostelussa.

Farmakokinetiikka ei vaihtele kerta-annoksen tai toistuvan annostelun jälkeen. Kun annos on 10–80 mg, pantopratsolin kinetiikka plasmassa on lineaarista sekä suun kautta että laskimoon tapahtuvan annostelun jälkeen.

Tabletin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden havaittiin olevan noin 77 %. Samanaikainen ruokailu ei vaikuttanut AUC-arvoon, enimmäispitoisuuteen seerumissa eikä siten myöskään biologiseen hyötyosuuteen. Samanaikaisen ruokailu lisää vain viiveajan vaihtelevuutta

Jakautuminen

Pantopratsoli sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98-prosenttisesti. Jakautumistilavuus on noin 0,15 l/kg.

Biotransformaatio

Pantopratsoli metaboloituu lähes yksinomaan maksassa. Pääasiallinen metaboliareitti on CYP2C19:n kautta tapahtuva demetylaatio, jota seuraa sulfaattikonjugaatio; muissa metaboliareiteissä on mukana oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika on noin 1 tunti ja puhdistuma on noin 0,1 l/h/kg. Eliminaatio oli hitaampaa muutamilla koehenkilöillä. Koska pantopratsoli sitoutuu spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuihin, eliminaation puoliintumisaika ei korreloi huomattavasti pidemmän vaikutuksen keston kanssa (suolahapon erityksen esto).

Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 80 %), loput poistuvat ulosteen mukana. Päämetaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on desmetyylipantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole juurikaan pidempi kuin pantopratsolilla.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää annettaessa pantopratsolia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyttä (mukaan lukien dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveillä koehenkilöilläkin. Vain pieniä määriä pantopratsolia poistuu dialyysillä. Vaikka päämetaboliitin puoliintumisaika on kohtalaisesti pidentynyt (2–3 h), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kerry elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka maksakirroosipotilaiden (Child-luokat A ja B) puoliintumisajat pitenevät 7–9 tuntiin ja AUC-arvot suurenevät kertoimella 5–7, enimmäispitoisuus seerumissa suureni vain vähän, kertoimella 1,5, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Iäkkäät potilaat

AUC- ja C_{max} -arvojen hienoinen suureneminen iäkkäillä vapaaehtoisilla nuorempiin verrattuna ei myöskään ole kliinisesti merkittävää.

Hitaat metaboloijat

Noin 3 %:lta eurooppalaisesta populaatiosta puuttuu toiminnallinen CYP2C19-entsyymi, ja he ovat hitaita metaboloijia. Näillä henkilöillä pantopratsolin metabolia katalysoituu todennäköisesti pääasiassa CYP3A4:n kautta. 40 mg:n pantopratsolin kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen alue plasman pitoisuus-aika-käyrän alla oli noin 6 kertaa suurempi henkilöillä, jotka ovat hitaita metaboloijia, kuin koehenkilöillä, joilla on toiminnallinen CYP2C19-entsyymi (nopea metabolia). Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa suurenevät noin 60 %:lla. Nämä löydökset eivät vaikuta pantopratsolin annostukseen.

Pediatriset potilaat

Kun 5–16-vuotiaille lapsille annettiin suun kautta 20 tai 40 mg:n kerta-annos pantopratsolia, heidän AUC- ja C_{max} -arvonsa vastasivat aikuisten arvoja.

Kun 2–16-vuotiaille lapsille annettiin laskimoon pantopratsolia kerta-annoksena joko 0,8 tai 1,6 mg/kg, ei pantopratsolin puhdistuman ja iän tai painon välillä ollut merkittävää yhteyttä. AUC-arvo ja jakautumistilavuus vastasivat aikuisten tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa löydettiin neuroendokriinisiä neoplasmoja. Lisäksi rottien mahalaukun etuosasta löydettiin levyepiteelisoluisia papilloomia.

Mekanismia, jolla subsituidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneille seerumin gastrinipitoisuuksille, joita rotilla kehittyi pitkäaikaisen, suuriannoksisen hoidon aikana. Jyrsijöillä tehdyissä kaksivuotisissa tutkimuksissa maksakasvainten määrän havaittiin lisääntyneen rotilla ja naarashiirillä, minkä tulkittiin johtuvan pantopratsolin nopeasta metaboliasta maksassa.

Kilpirauhasen neoplastisten muutosten havaittiin lisääntyneen hieman suurinta annosta (200 mg/kg) saaneilla rotilla. Neoplasmojen esiintyminen liittyy pantopratsolin aiheuttamiin muutoksiin tyroksiinin hajoamisessa rotan maksassa. Koska ihmisen hoitoannos on pieni, ei kilpirauhaseen kohdistuvia haittavaikutuksia ole odotettavissa.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa lisääntymistutkimuksessa, jolla arvioitiin luun kehitystä, havaittiin merkkejä toksisuudesta jälkeläisillä (kuolleisuus, pienempi keskimääräinen paino, pienempi keskimääräinen painonnousu ja luun kasvun väheneminen), kun rottien altistus (C_{max}) oli noin kaksinkertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen. Palautumisvaiheen loppuun mennessä luuparametrit olivat samanlaiset kaikissa ryhmissä, ja myös painossa oli havaittavissa palautumista lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen. Kuolleisuuden lisääntymistä on raportoitu vain vieroittamattomilla rotanpoikasilla (ikä korkeintaan 21 päivää), minkä arvioidaan vastaavan korkeintaan 2-vuotiaita lapsia. Tämän löydöksen merkitys pediatristen potilaiden kannalta on epäselvä. Aiemmassa rotilla tehdyssä peri- ja postnataalitutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia, kun käytettiin hieman pienempää annosta 3 mg/kg; tässä tutkimuksessa käytetty pieni annos oli 5 mg/kg.

Tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä eikä teratogeenisista vaikutuksista. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin, että istukan läpäisevyys kasvoi tiineyden loppuvaiheessa. Siksi pantopratsolin pitoisuus sikiössä suurenee juuri ennen syntymää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli
Krospovidoni (tyyppi A, tyyppi B)
Natriumkarbonaatti
Sorbitoli (E420)
Kalsiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Povidoni (K25)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Makrogoli 6000
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

5 vuotta

HDPE Muovipurkki:

Kesto aika purkin ensimmäisestä avaamisesta on 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Muovipurkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC filmi ja alumiinifolio) kartonkipakkauksessa.

Pakkauskoot: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 tai 140 enterotablettia.

HDPE muovipurkki, jossa on avaamattomuuden osoittava sinetti sekä polypropyleeni-kierrekorkki; purkin sisällä silikageeli kosteudenpoistaja.

Pakkauskoot: 100 tai 250 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 11872 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22509

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.1.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Krka 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 40 mg pantoprazol som pantoprazolnatriumsesquihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

- sorbitol: 36 mg/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

En ljus gulbrun, oval, lätt bikonvex tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna och ungdomar 12 år och äldre

- refluxesofagit

Vuxna

- i kombination med två lämpliga antibiotika vid eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med gastroduodenalsår orsakade av *H. pylori*
- ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellison syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Behandling av refluxesofagit

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

Vuxna

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

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

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

Vid kombinationsterapi för eradikering av *H. pylori* infektion ska den andra Pantoprazol Krka enterotabletten tas en timme före kvällsmåltiden. Kombinationsterapin är vanligtvis avsedd för 7 dagar men kan förlängas till maximalt 2 veckor. Om ytterligare behandling med Pantoprazol Krka är indicerad för att säkerställa sårhäkning är det viktigt att dosrekommendationerna för duodenalsår och ventrikelsår följs.

Om kombinationsterapi inte är ett alternativ, t.ex. om patienten har testat negativt för *H. pylori*, gäller följande riktlinje för dosering av Pantoprazol Krka i monoterapi:

Behandling av ventrikelsår

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

Behandling av duodenalsår

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

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologisk hög syrasekretion

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

Behandlingens längd är inte begränsad vid Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologisk hög syrasekretion utan ska anpassas enligt kliniskt behov.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre.

Nedsatt leverfunktion

Till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska 20 mg pantoprazol dagligen (en tablett med pantoprazol 20 mg) inte överskridas. Pantoprazol Krka ska inte ges som kombinationsbehandling för eradikering av *H. pylori* till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av kombinationsbehandling för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

Barn under 12 år

Pantoprazol Krka rekommenderas inte till barn under 12 år på grund av otillräckliga data på säkerhet och effekt för denna åldersgrupp.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler, sorbitol 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).

Kombinationsbehandling

Vid kombinationsbehandling ska produktresuméerna för respektive kombinationspreparat beaktas.

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.

Vid samtidig behandling 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

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

Långtidsbehandling

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

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Behandling med Pantoprazol Krka kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *Salmonella*, *Campylobacter* och *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 trötthet, förvirring, tetani, 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 andra 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.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Pantoprazol Krka. 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 Pantoprazol Krka avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Pantoprazol Krka innehåller sorbitol och natrium

Detta läkemedel innehåller 36 mg sorbitol per tablett.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "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 andra 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 andra 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 4.4).

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 INR (International Normalised Ratio). 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 höja nivåerna av metotrexat hos vissa patienter. I fall där höga doser metotrexat används, till exempel cancer och psoriasis, kan därför ett tillfälligt avbrott i behandlingen med pantoprazol behöva övervägas.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras till största delen i levern via cytokrom P450 enzymssystemet. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är demetylering av CYP2C19 och andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation av CYP3A4.

Interaktionsstudier med läkemedel som också metaboliseras via dessa system, såsom karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin och ett oralt antikonceptionsmedel innehållande levonorgestrel och etinylestradiol påvisade inga kliniskt signifikanta interaktioner.

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 metaboliseringen av aktiva substanser som metaboliseras via CYP1A2 (t.ex. koffein, teofyllin), CYP2C9 (t.ex. piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (t.ex. metoprolol), CYP2E1 (t.ex. etanol) eller interagerar med 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.

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

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 Krka 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 Krka 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 synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar.

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 ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

De biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion är det inte möjligt att beräkna biverkningsfrekvensen på och de är därför klassificerade som "Ingen känd frekvens".

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Lista över biverkningar i tabellform

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

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Organsystem					
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		

Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi 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 predisponerade patienter, och som försämring hos patienter med befintliga symtom av denna typ)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Förändrad smakupplevelse		Parestesi
Ögon			Synrubbning/dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré, illamående/kräkningar, uppblåsthet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit
Lever- och gallvägar		Förhöjda leverenzymerna (transaminaserna, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/exantem/eruption, pruritus	Urticaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erytema multiforme, ljuskänslighet, subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala		Höft-, handleds- eller	Artralgi, myalgi		Muskelkramp ²

systemet och bindväv		kotfrakturer (se avsnitt 4.4)			
Njurar och urinvägar					Tubulo-interstitiell nefrit (TIN) (med möjligt utveckling till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifera ödem		

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

² Muskelspasmer är en konsekvens av rubbningar i elektrolytbalansen

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

Doser på upp till 240 mg pantoprazol intravenöst har administrerats under 2 minuter och tolererats väl.

Hantering

Då pantoprazol till stor del är bundet till plasmaproteiner dialyseras det inte i någon större utsträckning.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare; ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

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

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H^+ , K^+ -ATPas-enzymet, dvs 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 två 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 substanser (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos på 40 mg. I genomsnitt uppnås en maximal serumkoncentration på 2-3 $\mu\text{g/ml}$ efter cirka 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 ca 77 %. Samtidigt intag av föda påverkade inte ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) eller den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och således inte heller biotillgängligheten. Endast variabiliteten av lag-time (fördröjning av absorption) ökas av samtidigt födointag.

Distribution

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

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 verkningstiden (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 (ca 1,5 timme) är inte mycket längre än för pantoprazol.

Särskilda populationer

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 7-9 timmar och AUC-värdena ökar 5-7 gånger. Trots detta ökar maximal serumkoncentration endast med faktor 1,5 jämfört med friska personer.

Äldre

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

Långsamma metaboliserare

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

Pediatrik 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, allmän toxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I tvååriga karcinogenicitetsstudier på råttor rapporterades neuroendokrina tumörer. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i övre magsäcken hos råttor. Mekanismen bakom bildandet av gastriska karcinoider på grund av substituerade benzimidazoler har noga undersökts, och slutsatsen är att det är en sekundär reaktion 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 råttor och mus (hondjur), vilket tolkats som ett resultat av pantoprazols höga metaboliska nivå i levern.

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

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råttor 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 råttungar före avväjning (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 råttor, 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 råttor sker en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet, vilket leder till ökade koncentrationer i fostret kort tid före partus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Krospovidon (typ A, typ B)

Natriumkarbonat

Sorbitol (E420)

Kalciumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Povidon (K25)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Propylenglykol

Metakrylsyra-etylakrylat-kopolymer

Natriumlaurilsulfat

Polysorbat 80

Makrogol 6000

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

HDPE burk:

Hållbarheten för bruten förpackning är 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar angående temperaturen.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (OPA/aluminium/PVC film och aluminiumfolie) i en kartong.

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

HDPE burk. Innehåller en torkkapsel av silikagel i ett förseglat PP skruvlock
Förpackningsstorlek 100 eller 250 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22509

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.1.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 30.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.8.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.