

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantoprazol Orion 20 mg enterotabletit
Pantoprazol Orion 40 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää pantopratsolinatriumseskvihydraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa tai 40 mg:aa pantopratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti (tabletti).

20 mg: Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera tabletti, 8,7 mm x 4,5 mm.

40 mg: Keltainen, soikea, kaksoiskupera tabletti, 11,9 mm x 6,2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pantoprazol Orion 20 mg on tarkoitettu

- *aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille*
 - oireellisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoitoon
 - refluksiesofagiitin pitkäaikaishoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn.
- *aikuisille*
 - ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavaumien estoon riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-hoitoa (ks. kohta 4.4).

Pantoprazol Orion 40 mg on tarkoitettu

- *aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille*
 - refluksiesofagiitin hoitoon.
- *aikuisille*
 - *Helicobacter pylori (H. pylori)* -bakteerin häätöhoitoon yhdessä sopivan antibioottihoidon kanssa, jos potilaalla on *H. pylori* -bakteeriin liittyvä maha- tai pohjukaissuolihaava
 - maha- ja pohjukaissuolihaavan hoitoon
 - Zollinger–Ellisonin oireyhtymän ja muiden hypersekretooristen sairaustilojen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pantoprazol Orion 20 mg

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille

Oireellinen gastroesofageaalinen refluksitauti

Suosittelu annos suun kautta on yksi 20 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Oireet lievittyvät yleensä 2–4 viikossa. Jos tämä ei riitä, oireet lievittyvät tavallisesti seuraavien 4 viikon kuluessa. Oireiden

lievittymisen jälkeen uusiutuvat oireet saadaan hallintaan ottamalla tarpeen mukaan yksi tabletti eli 20 mg kerran vuorokaudessa. Jos oireet eivät pysy tyydyttävällä tavalla hallinnassa käyttämällä lääkettä tarvittaessa, voidaan harkita siirtymistä jatkuvaan hoitoon.

Refluksiesofagiitin pitkäaikaishoito ja uusiutumisen ehkäisy

Pitkäaikaishoidossa ylläpitoannokseksi suositellaan yhtä 20 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa. Jos sairaus uusiutuu, annos suurennetaan 40 mg:aan kerran vuorokaudessa. Tällöin voidaan käyttää Pantoprazol Orion 40 mg -tabletteja. Kun sairauden uusiutuminen on hoidettu, voidaan annos pienentää uudelleen 20 mg:n tabletteihin.

Aikuiset

Ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavaumien esto riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-hoitoa

Suosittelun annos suun kautta on yksi 20 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Pantoprazol Orion 40 mg

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille

Refluksiesofagiitti

Yksi 40 mg:n tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 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 -häättöhoito 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* -häättöön voidaan suositella seuraavia yhdistelmiä:

- Yksi 40 mg:n pantopratsolitabletti kahdesti vuorokaudessa
+ 1000 mg amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa
+ 500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa
- Yksi 40 mg:n pantopratsolitabletti kahdesti vuorokaudessa
+ 400–500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) kahdesti vuorokaudessa
+ 250–500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa
- Yksi 40 mg:n pantopratsolitabletti kahdesti vuorokaudessa
+ 1000 mg amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa
+ 400–500 mg metronidatsolia (tai 500 mg tinidatsolia) kahdesti vuorokaudessa.

H. pylori -infektion yhdistelmähäättöhoitossa toinen 40 mg:n pantopratsolitabletti otetaan tuntia ennen iltapäiväaamia. Yhdistelmähoito kestää tavallisesti 7 vuorokautta ja hoitoa voidaan pidentää 7 vuorokaudella, jolloin kokonaiskesto on kaksi viikkoa. Jos pantopratsolihoitoon 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 pantopratsoli-monoterapiassa:

Mahahaavan hoito

Yksi 40 mg:n tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 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 40 mg:n tabletti vuorokaudessa. Yksittäistapauksissa annos voidaan kaksinkertaistaa (2 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 (kaksi 40 mg:n tablettia). Sen jälkeen annosta voidaan tarpeen mukaan suurentaa tai pienentää mahahapon eritysmääritysten 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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Pantopratsolin 20 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pantoprazol Orion 40 mg -tabletteja ei saa käyttää yhdistelmähoidon osana *H. pylori* -hätöhoidossa, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan toimintahäiriö, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa pantopratsolin tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoidossa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 5.2).

Pantoprazol Orion 40 mg -tabletteja ei saa käyttää yhdistelmähoidon osana *H. pylori* -hätöhoidossa, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, sillä tällä hetkellä ei ole käytettävissä tietoa pantopratsolin tehosta ja turvallisuudesta näiden potilaiden yhdistelmähoidossa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Pantoprazol Orion -valmisteen käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä tästä ikäryhmästä on vain vähän tietoa turvallisuudesta ja tehosta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bentsimidatsoleille 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 pantopratsoliin hoidon aikana, varsinkin pitkään jatkuvan hoidon aikana. Jos maksaentsyymiarvot suurenevät, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa

20 mg:n pantopratsolivalmistetta tulisi käyttää NSAID-lääkkeiden aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estoon vain siinä tapauksessa, että potilas tarvitsee jatkuvaa NSAID-hoitoa ja maha-suolikanavan komplikaatioiden riski on suurentunut. Suurentunutta riskiä tulisi arvioida yksilöllisten riskitekijöiden perusteella. Näitä ovat mm. korkea ikä (yli 65 vuotta), aiempi maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuoto maha-suolikanavan alkuosassa.

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, anemiaa tai mustia veriulosteita) ilmenee tai jos potilaalla epäillään tai todetaan mahahaava, pitää pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus sulkea pois.

Lisätutkimuksia pitää harkita, jos oireet eivät lieviy 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

Jos potilaalla on Zollinger–Ellisonin oireyhtymä tai muu hypersekretorinen sairaus, joka vaatii pitkäaikaista hoitoa, pantopratsoli, kuten kaikki mahahapon muodostusta estävät lääkkeet, saattaa vähentää B₁₂-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon, kun potilaan elimistön B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai kun potilaalla on riskitekijöitä, jotka voivat vähentää B₁₂-vitamiinin imeytymistä pitkäaikaishoidossa tai jos tähän viittaavia kliinisiä oireita havaitaan.

Pitkäaikaishoito

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

Bakteerien aiheuttamat maha-suolikanavan tulehdukset

Pantopratsolihoito saattaa suurentaa maha-suolikanavan bakteeritulehdusten riskiä hieman (kuten *Salmonella* ja *Campylobacter* tai *C. difficile* -infektiot).

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten pantopratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaniaa, deliriumia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä, voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantui magnesiumilisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, jos hoito odotettavasti kestää pitkään tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita (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 estäjien käytön yhteydessä on hyvin harvoin esiintynyt SCLE-tapauksia. Jos ihovaurioita ilmenee (etenkin, jos niitä on auringonvalolle alttiilla alueilla) ja potilaalla on samaan aikaan nivelkipuja, hänen on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava pantopratsolihoiton lopettamista. Jos potilaalla on ilmennyt SCLE-oireita aiemman protonipumpun estäjähoidon yhteydessä, hänen riskinsä SCLE-reaktiolle toisen protonipumpun estäjähoidon yhteydessä saattaa olla tavallista suurempi.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Pantoprazol Orion -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.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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 huomattavasti mahan pH:sta. Näitä ovat esim. jotkut atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, sekä muut lääkkeet, kuten erlotinibi.

HIV-proteasiinin estäjät

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

Jos HIV-proteasiinin estäjän ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, suositellaan potilaan tilan huolellista kliinistä seurantaa (esim. viruskuorma). Pantopratsolin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa. HIV-proteasiinin estäjän annostusta 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 yhteiskäytön on raportoitu suurentavan metotreksaattipitoisuutta joillakin potilailla. Näin ollen suuria metotreksaattiannoksia käytettäessä, esim. syöpä- ja psoriaasipotilaiden hoidossa, pantopratsolin käytön keskeyttämistä väliaikaisesti on ehkä harkittava.

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 lääkevalmisteiden, 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 pois sulkea.

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 merkityksellisiä 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 suuriannoksista pantopratsolihoitoa, sekä 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).

Varotoimenä pantopratsolin 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 päätöksessä rintaruokinnan lopettamisesta tai pantopratsolihoiton lopettamisesta / pantopratsolihoitosta pidättäytymisestä pitäisi ottaa huomioon rintaruokinnan hyöty lapselle ja pantopratsolihoiton hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pantoprazol Orion -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja näköhäiriöitä, saattaa esiintyä (ks. 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. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli ja päänsärky, joita molempia esiintyy noin 1 %:lla potilaista.

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

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

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

Esiintymistiheys	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Elinluokka					
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi	Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperlipidemia ja rasva-arvojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen, painon muutokset		Hyponatremia, hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), hypokalsemia ¹ , hypokalemia
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		

Esiintymistiheys	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Elinluokka					
Ruoansulatus-elimistö	Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi/ oksentelu, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu ja -vaivat			Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen suureneminen (transaminaasit, γ-GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasoluvauriot, keltaisuus, maksasolujen vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma / eksanteema / iho-oireiden puhkeaminen, kutina	Urtikaria, angioedeema		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, erythema multiforme, valoyliherkkyys, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu		Lihaskouristukset ²
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaalinen munuaistulehdus (joka voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkous, voimattomuus ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaminen, ääreisturvotus		

¹ Hypokalsemia hypomagnesemian yhteydessä.

² Lihaskouristukset elektrolyyttihäiriön seurauksena.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon 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

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

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

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

Jos yliannostuksesta aiheutuu kliinisiä myrkytysoireita, hoidoksi suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Spesifisiä hoitosuosituksia ei voida antaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, 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. Kuten muutkin protonipumpun estäjät ja H_2 -reseptorin salpaajat, pantopratsoli vähentää mahalaukun happamuutta ja siten lisää gastriinin määrää suhteessa happamuuden vähentymiseen. Gastriinin määrän lisääntyminen on korjautuvaa. Koska pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti solureseptoritasoon nähden, se voi estää suolahapon eritystä riippumatta muiden aineiden (asetyylikoliini, 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 suurenevät 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.

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

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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pantopratsoli imeytyy nopeasti ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan jo yhden suun kautta otettavan 20 mg:n (40 mg:n) kerta-annoksen jälkeen. Enimmäispitoisuus seerumissa, noin 1–1,5 mikrog/ml (2–3 mikrog/ml), saavutetaan keskimäärin noin 2,0–2,5 tunnin (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. Samanaikainen 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; muihin metaboliareitteihin sisältyy oksidaatio CYP3A4:n kautta.

Eliminaatio

Terminaalin puoliintumisaika on noin 1 tunti ja puhdistuma on noin 0,1 l/h/kg. Eliminaatio oli hitaampaa muutamilla koehenkilöillä. Koska pantopratsoli sitoutuu spesifisesti parietalisolujen protonipumppeihin, 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 tuntia) ei ole juurikaan pidempi kuin pantopratsolilla.

Erityisryhmät

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 suurenivat noin 60 %. Nämä löydökset eivät vaikuta pantopratsolin annostukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä ei suositella annettaessa pantopratsolia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (mukaan lukien dialyysipotilaat). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveillä koehenkilöilläkin. Vain hyvin pieniä määriä pantopratsolia poistuu dialyysillä. Vaikka päämetaboliitin puoliintumisaika on kohtalaisesti pidentynyt (2–3 tuntia), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kerry elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka maksakirroosipotilaiden (Child-luokat A ja B) puoliintumisajat pitenevät 20 mg:n (40 mg:n) tabletilla 3–6 tuntiin (7–9 tuntiin) ja AUC-arvot suurenevät kertoimella 3–5 (5–7), enimmäispitoisuus seerumissa suureni vain vähän, kertoimella 1,3 (1,5), verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Iäkkäät henkilöt

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

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

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

Rotilla tehdyissä kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa löydettiin neuroendokriinisiä neoplasmoja. Lisäksi rottien mahalaukun etuosasta löydettiin levyepiteelisoluisia papilloomia. Mekanismia, jolla substituoidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneille seerumin gastriinipitoisuuksille, joita rotille kehittyy 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 kilpirauhasen 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 luunkasvun 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 ilmennyt viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista.

Istukan läpäisevyyden lääkeaineelle havaittiin lisääntyvän rotilla tiineyden edistyessä. Tämän seurauksena pantopratsolin pitoisuus sikiössä suurenee juuri ennen syntymää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Mannitoli (E421)

Krospovidoni

Natriumkarbonaatti

Hydroksipropyyliselluloosa

Kalsiumstearaatti

Tabletin päällyste

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Hypromelloosi

Trietyylisitraatti

Keltainen rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100 ja 500 tablettia PA/Alu/PVC/Alu-läpipainopakkauksessa.

14, 56, 60, 98, 100, 140 (vain 40 mg), 280 (vain 20 mg) ja 500 tablettia HDPE-purkissa, jossa PP-suljin ja silikageeliä sisältävä kuivausaine.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 34602

40 mg: 34603

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.1.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Orion 20 mg enterotabletter
Pantoprazol Orion 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller pantoprazolnatriumseskvihydrat motsvarande 20 mg eller 40 mg pantoprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett (tablett).

20 mg: Ljusbula, ovala, bikonvexa tabletter, 8,7 mm x 4,5 mm.

40 mg: Gula, ovala, bikonvexa tabletter, 11,9 mm x 6,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol Orion 20 mg är indicerat för:

- *vuxna och ungdomar 12 år och äldre*
 - symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom
 - långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit.
- *vuxna*
 - profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakade av icke-selektiva, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) hos riskpatienter som behöver fortsatt NSAID-behandling (se avsnitt 4.4).

Pantoprazol Orion 40 mg är indicerat för:

- *vuxna och ungdomar 12 år och äldre*
 - refluxesofagit
- *vuxna*
 - eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med gastroduodenal sår orsakade av *H. pylori*, i kombination med två lämpliga antibiotika
 - ventrikel- och duodenalsår
 - Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pantoprazol Orion 20 mg

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Rekommenderad dos är en 20 mg tablett dagligen. Symtomlindring erhålls vanligen inom 2–4 veckor. Om detta inte tillräckligt är uppnås symtomlindring normalt efter ytterligare 4 veckors behandling. När symtomlindring uppnåtts kan återkommande symtom kontrolleras med en dosering på 20 mg en gång

dagligen, genom att ta en tablett vid behov. Om en tillfredsställande symtomkontroll inte uppnås genom behandling vid behov kan övergång till kontinuerlig behandling övervägas.

Långtidsbehandling och förebyggande av återfall av refluxesofagit

Vid långtidsbehandling rekommenderas en underhållsdos på en 20 mg tablett dagligen. Vid återfall ökas dosen till 40 mg dagligen. För detta ändamål finns Pantoprazol Orion 40 mg tabletter. Efter utläkning av återfallet kan dosen minskas till 20 mg.

Vuxna

Profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakade av NSAID-läkemedel hos riskpatienter som behöver fortsatt NSAID-behandling

Rekommenderad dos är en 20 mg tablett dagligen.

Pantoprazol Orion 40 mg

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Behandling av refluxesofagit

En 40 mg tablett dagligen. I enstaka fall kan dosen behöva dubblas (två tabletter dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. Det krävs vanligtvis 4 veckors behandling vid refluxesofagit. Om detta inte 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*:

- En tablett 40 mg pantoprazol två gånger dagligen
+ 1 000 mg amoxicillin två gånger dagligen
+ 500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- En tablett 40 mg pantoprazol två gånger dagligen
+ 400-500 mg metronidazol två gånger dagligen (eller 500 mg tinidazol)
+ 250-500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- En tablett 40 mg pantoprazol två gånger dagligen
+ 1 000 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 40 mg tablett tas en timme före kvällsmåltiden. Kombinationsterapin är vanligtvis avsedd för 7 dagar men kan förlängas till maximalt två veckor. Om ytterligare behandling med pantoprazol är indicerad för att uppnå 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 i monoterapi:

Behandling av ventrikelsår

En 40 mg tablett dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (en ökning till två tabletter dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. Det krävs vanligtvis 4 veckors behandling vid ventrikelsår. Om det inte är tillräckligt uppnås vanligen utläkning efter ytterligare 4 veckor.

Behandling av duodenalsår

En 40 mg tablett dagligen. I individuella fall kan dosen behöva dubblas (en ökning till två tabletter dagligen) speciellt om behandlingseffekt inte uppnåtts med annan behandling. Det krävs vanligtvis 2 veckors behandling vid duodenalsår. Om det inte är tillräckligt uppnås i nästan samtliga 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 40 mg tabletter) 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 patologiskt hög syrasekretion, utan ska anpassas enligt kliniskt behov.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol bör inte överskridas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pantoprazol Orion 40 mg 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).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pantoprazol Orion 40 mg 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 (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Pantoprazol Orion ska inte ges till barn under 12 år p.g.a. otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna åldersgrupp (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler 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 kontrolleras regelbundet under behandlingen med pantoprazol, särskilt vid långtidsbehandling. Vid ökning av leverenzymvärdena bör behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Vid samtidig behandling med NSAID

Användning av pantoprazol 20 mg som profylaktisk behandling av gastroduodenala sår orsakade av NSAID-läkemedel ska vara begränsad till patienter som behöver fortsatt NSAID-behandling och som har en ökad risk att utveckla gastrointestinala komplikationer. Den ökade risken ska utredas avseende de individuella riskfaktorerna, t.ex. hög ålder (> 65 år), anamnes med ventrikel- eller duodenalsår eller övre gastrointestinalblödning.

Gastrisk malignitet

Symtomatiskt svar på behandling med pantoprazol kan dölja symtom på gastrisk malignitet och fördröja diagnos. Vid alarmerande symtom (t.ex. påtaglig oavsiktlig viktminskning, 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 minskning av biotillgängligheten av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Påverkan på vitamin B₁₂-absorption

Hos patienter med Zollinger–Ellisons syndrom eller andra sjukdomar associerade med patologisk hög sekretion av magsyra som kräver långtidsbehandling kan pantoprazol, liksom övriga syrahämmande läkemedel, minska absorptionen av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) p.g.a. hypo- eller aklorhydri. Det bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med minskade 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 kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier som *Salmonella* och *Campylobacter* eller *Clostridium difficile*.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare som pantoprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi som utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytm kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och därför förbises. De flesta patienter med 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 kan, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (> 1 år) 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 snarast söka vård och läkaren ska överväga att sätta ut pantoprazol. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Påverkade laborietester

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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) som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol och andra läkemedel som erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och hiv-proteashämmare vars absorption är beroende av ventrikel-pH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant minskning 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 protonpumpshämmare och warfarin eller fenprokumon. Ökning av INR och protrombintid kan leda till onormal blödning och till och med dödsfall. Patienter som får pantoprazol och warfarin eller fenprokumon kan behöva monitoreras för ökat INR eller protrombintid.

Metotrexat

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

Andra interaktionsstudier

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

Interaktionsstudier med läkemedel som också metaboliseras via dessa system, som 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 metabolismen 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 minska plasmakoncentrationen av protonpumpshämmare som metaboliseras av dessa enzystem.

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 användning av pantoprazol undvikas 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 bröstmjolk hos människa. En risk för barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas, eller om kvinnan ska avstå från behandling med pantoprazol, medhänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pantoprazol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar som yrsel och synrubbingar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna är diarré och huvudvärk, som båda förekommer hos cirka 1 % av patienterna.

För 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.

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

Frekvens	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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
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		Parestesier
Ögon			Synrubbning/dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré, illamående/kräkningar, uppblåsthet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt

Frekvens	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Organsystem					
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/ exantem/eruption pruritus	Urtikaria, angioödem		Stevens- Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erytema multiforme, ljuskänslighet; subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasmer ²
Njurar och urinvägar					Interstitiell nefrit (med möjlig utveckling till njursvikt)
Reproduktionsor- gan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Ökad kropps- temperatur, perifert ödem		

¹ Hypokalcemi associerat med hypomagnesemi.

² Muskelspasmer som 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

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.

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: Medel vid syrelaterade symptom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

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

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H^+ , K^+ -ATPas-enzymet, d.v.s. det sista ledet i produktionen av magsaftens saltsyra. Hämmningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrasekretion. Hos de flesta patienter uppnås symtomfrihet inom 2 veckor. I likhet med andra protonpumpshämmare och H_2 -receptorblockerare ger behandling med pantoprazol en minskad surhetsgrad i magsäcken vilket leder till en ökning av gastrinvärdet i proportion till aciditetsminskningen. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binder till enzymet distalt om cellreceptorn, kan substansen hämma saltsyrasekretionen oberoende av stimulans från andra substanser (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten är densamma oavsett om pantoprazol ges peroralt eller intravenöst.

Farmakodynamisk effekt

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan extrema ökningar 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 till adenomatoid hyperplasi). Inga fall med bildning av carcinoidea prekursorer (atypisk hyperplasi) eller gastriska carcinoider har rapporterats i humana studier hittills, till skillnad från erfarenheten från djurstudier (se avsnitt 5.3).

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pantoprazol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås även efter en oral engångsdos på 20 mg (40 mg). I genomsnitt uppnås en maximal serumkoncentration på 1-1,5 mikrog/ml (2-3 mikrog/ml) efter cirka 2-2,5 timmar (2,5 timmar) och dessa värden är oförändrade vid upprepad dosering. Farmakokinetiken skiljer sig inte efter en engångsdos jämfört med upprepad administrering. I dosområdet 10 till 80 mg är kinetiken linjär efter både peroral och intravenös administrering.

Den absoluta biotillgängligheten hos enterotabletten har funnits vara cirka 77 %. Samtidigt intag av föda påverkade inte ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) eller den maximala

serumkoncentrationen (C_{\max}) och således inte heller biotillgängligheten. Endast variabiliteten av lagtime (fördröjning av absorption) ökas av samtidigt födointag.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Terminal halveringstid är cirka 1 timme och clearance är cirka 0,1 l/h/kg. Ett fåtal fall har påvisat en fördröjd eliminering. På grund av den specifika bindningen av pantoprazol till protonpumparna i parietalcellerna korrelerar inte halveringstiden i eliminationsfasen med den mycket längre verkningsstiden (hämmning av syrasekretionen).

Pantoprazols metaboliter elimineras mestadels (cirka 80 %) via urinen och resten via faeces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetyl-pantoprazol konjugerad med sulfat. Dess halveringstid (cirka 1,5 timme) är inte mycket längre än för pantoprazol.

Särskilda patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Cirka 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett 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 cirka 6 gånger större hos långsamma metaboliserare än hos individer med fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Medelvärdet av de maximala plasmakoncentrationerna ökade med cirka 60 %. Dessa observationer påverkar inte doseringen av pantoprazol.

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion rekommenderas inte då pantoprazol ges till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska personer är halveringstiden kort. Endast en liten mängd pantoprazol dialyseras. Även om huvudmetaboliten har en måttligt fördröjd halveringstid (2-3 timmar), är utsöndringen trots allt snabb och någon ackumulering sker inte.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros (klass A och B enligt Child) ökar halveringstiden för 20 mg (40 mg) till 3-6 timmar (7-9 timmar) och AUC-värdena ökar 3-5 gånger (5-7 gånger). Trots detta ökar maximal serumkoncentration endast med faktor 1,3 (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 också klinisk relevans.

Pediatrisk population

Efter perorala engångsdoser på 20 eller 40 mg pantoprazol till barn i åldern 5-16 år överensstämde AUC och C_{\max} med motsvarande data för vuxna.

Efter administration av intravenösa engångsdoser av pantoprazol på 0,8 eller 1,6 mg/kg till barn i åldern 2-16 år fanns inget signifikant samband mellan clearance för pantoprazol och ålder eller vikt. AUC och distributionsvolym överensstämde med data från vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I den tvååriga carcinogenicitetsstudien på råtta rapporterades neuroendokrina tumörer. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i övre magsäcken hos råtta. Mekanismen bakom bildandet av gastriska carcinoider 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 råtta vid långtidsbehandling med hög dos. I tvååriga studier på gnagare har ett ökat antal levertumörer observerats på råtta och mus (hondjur), vilket tolkats som ett resultat av pantoprazols höga metaboliska nivå i levern.

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

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

Hos råtta sker en ökad passage över placentan vid framskriden dräktighet, vilket leder till ökade koncentrationer i fostret kort tid före partus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mannitol (E421)
Krospovidon
Natriumkarbonat
Hydroxipropylcellulosa
Kalciumstearat

Dragering:

Metakrylsyra - etylakrylatsampolymer (1:1)
Hypromellos
Trietylcitrat
Gul järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100 och 500 enterotabletter i polyamid/aluminium/PVC/aluminium blister.

14, 56, 60, 98, 100, 140 (endast 40 mg), 280 (endast 20 mg) och 500 enterotabletter i HDPE-burk med polypropenlock med vadd och förseglingsbeläggning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 34602

40 mg: 34603

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.1.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.9.2020