

## Pantoprazol Krka

M R F

### KRKA

Enterotablett 40 mg

(En ljusst gulbrun, oval, lätt bikonvex tablett. Dimensioner 11,7 x 4,2 mm.)

Protonpumpshämmare

### Aktiv substans:

Pantoprazol

### ATC-kod:

A02BC02

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2017-11-29.

## 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 peptiska sår orsakade av denna mikroorganism
- ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellison syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler, sorbitol eller mot något hjälpämne.

# Dosering

## 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 sårläkning 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 patienter.

#### *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.

#### *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.

### **Pediatrisk 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.

### **Administreringssätt**

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

## **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.

#### *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.

#### *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 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 utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan 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, 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. 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.

### *Sorbitol*

Pantoprazol Krka innehåller sorbitol. Patienter med sällsynt ärftligt tillstånd med fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

## **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, itrakonazol, 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.

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 enzystemet. 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 enzystem.

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 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 enzystem.

## Graviditet

Kategori B:3.

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. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av Pantoprazol Krka under graviditet.

## Amning

Grupp IVb.

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.

## Trafik

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

Biverkningar som yrsel och synstörningar kan förekomma. Under sådana omständigheter ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

## Biverkningar

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

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 ( $\geq 1/1000$  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
<b>Organsystem</b>					
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
<b>Metabolism och nutrition</b>			Hyper-lipidemi och lipidökning (triglycerider, kolesterol), viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalcemi associerat med hypomagnesemi, hypokalemi
<b>Psykiska störningar</b>		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)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk, yrsel	Förändrad smakupplevelse		Parestesi
<b>Ögon</b>			Synrubbning/dimsyn		
<b>Magtarmkanalen</b>		Diarré, illamående/			

	Funduskörtel-polyper (godartade)	kräkningar, uppblåsthet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, buksmärta och obehag			
<b>Lever- och gallvägar</b>		Förhöjda leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag/ exantem/ eruption, pruritus	Urticaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erytema multiforme, ljuskänslighet, subakut kutan lupus erythematosus.
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>		Höft-, handleds- eller kotfrakturer	Artralgi, myalgi		Muskelkramp på grund av elektrolytstörningar
<b>Njurar och urinvägar</b>					Interstitiell nefrit (med eventuell utveckling till njursvikt)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Gynekomasti		
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringstället</b>		Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifera ödem		

#### *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 Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 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.

## Farmakodynamik

### 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, 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 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.

Fastevärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, men extrema ökningar i gastrinvärden 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 karcinoida celler har rapporterats i humana studier hittills, till skillnad från 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 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.

## Farmakokinetik

### 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 µg/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.

### **Eliminering**

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

### **Egenskaper hos patienter/speciella patientgrupper**

#### *Nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion:*

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.

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.

#### *Övriga speciella populationer:*

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). Medelvärde av de maximala plasmakoncentrationerna ökade med ca 60 %. Dessa observationer påverkar inte doseringen av pantoprazol.

### **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.

## **Prekliniska uppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dosering 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 tyreoida 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 tyreoida uppkomma.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur visade tecken på viss fetotoxicitet vid doser över 5 mg/kg.

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.

## **Innehåll**

En enterotablett innehåller 40 mg pantoprazol som pantoprazolnatriumsesquihydrat.

### **Hjälpämne med känd effekt:**

sorbitol: 36 mg/tablett

### **Fullständig förteckning över hjälpämnena:**

*Tablettkärna:*

Mannitol

Krospovidon (typ B)

Vattenfritt natriumkarbonat

Sorbitol (E420)

Kalciumstearat

*Filmdragering:*

Hypromellos

Povidon (K25)

Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)  
Propylenglykol  
Metakrylsyra-etylakrylat-kopolymer  
Natriumlaurilsulfat  
Polysorbat 80  
Makrogol 6000  
Talk

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för pantoprazol är framtagen av företaget Takeda Pharma för CONTROLLOC Control, PANTECTA Control, PANTOLOC Control, PANTOZOL Control, Pantoloc, Pantonyco, Pantonycomed, Pantoprazol Nycomed, SOMAC Control*

Miljörisk: Användning av pantoprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Pantoprazol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Pantoprazol har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

#### Environmental Risk Classification

##### ***Predicted Environmental Concentration (PEC)***

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 67,29 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 448,62 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1)

##### ***Predicted No Effect Concentration (PNEC)***

*Ecotoxicological studies:*

Algae (*Scenedesmus subspicatus*):

EC<sub>50</sub> 72 h (biomass) = >47 mg/L (guideline OECD 201) (Ref.2)

EC<sub>50</sub> 72 h (growth rate) = 26 mg/L (guideline OECD 201) (Ref.2)

Crustacean - Fresh water flea (*Daphnia magna*):

Acute toxicity:

EC<sub>50</sub> 48 h = 47 mg/L (guideline OECD 202) (Ref.2)

Fish - Zebra fish (*Brachydanio rerio*):

Acute toxicity:

EC<sub>50</sub> 96 h = 34 mg/L (guideline OECD 203) (Ref.2)

PNEC = 26 µg/L (justification of chosen assessment factor)

PNEC (µg/l) = lowest EC<sub>50</sub>/1000 where 1000 is the assessment factor used. EC<sub>50</sub> for *Scenedesmus subspicatus* has been used as for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

#### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC =  $67,29 \times 10^{-3} \mu\text{g/L} / 26 \mu\text{g/L} = 25,88 \times 10^{-4}$

PEC/PNEC < 0,1 which justifies the phrase "Användning av läkemedlet har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan."

#### **Degradation**

Test results from "closed bottle test" (guideline 301 D) shows that the biological degradation is 5,5% in 28 days. (Ref. 2)

Pantoprazole is potentially persistent.

#### **Bioaccumulation**

Partitioning coefficient:

Log K<sub>ow</sub> (pH 7.4) = 2.05 (method unknown) (Ref.2)

Since log K<sub>ow</sub> < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

#### **References**

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)
2. Rapport: Statement on environmental questions, version 2 daterad 27 juni 2003, Nycomed AB.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

5 år.

### *HDPE burk*

Hållbarheten för bruten förpackning är 3 månader.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar angående temperaturen.

Blisters: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Enterotablett 40 mg* En ljus gulbrun, oval, lätt bikonvex tablett. Dimensioner 11,7 x 4,2 mm.

14 tablett(er) blister, 94:92, F

28 tablett(er) blister, 145:60, F

56 tablett(er) blister, 236:44, F

98 tablett(er) blister, 193:80, F