

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som natriumseskvihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning är avsett för vuxna vid behandling av:

- refluxesofagit
- ventrikelsår och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Intravenös administrering av pantoprazol rekommenderas endast om oral administrering inte är lämplig. Det finns data tillgängliga för intravenös användning i upp till sju dagar. Så snart oral behandling är möjlig ska intravenös behandling med pantoprazol sättas ut och ersättas med 40 mg pantoprazol oralt.

Rekommenderad dos

Ventrikelsår, duodenalsår och refluxesofagit

Rekommenderad intravenös dos är en injektionsflaska Pantoprazol Accord (40 mg) per dag.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion

För långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd med patologisk hög syrasekretion ska patienter starta behandlingen med en daglig dos av 80 mg pantoprazol. Därefter kan dosen titreras upp eller ner efter behov i enlighet med resultaten från mätningar av magsyrautsöndringen. Vid doser över 80 mg per dag ska dosen delas upp och ges två gånger dagligen. En tillfällig dosökning till över 160 mg pantoprazol är möjlig men ska inte administreras längre än vad som krävs för att uppnå tillräcklig syrakontroll.

Vid tillfällen då snabb syrakontroll krävs, är för de flesta patienter en startdos på 2 x 80 mg pantoprazol tillräcklig för att uppnå en sänkning av syrautsöndringen till de uppsatta målnivåerna (<10 mEq/h) inom en timme.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol (en halv injektionsflaska med 40 mg pantoprazol) ska inte överskridas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning för barn under 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte Pantoprazol Accord lösning till barn under 18 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Detta läkemedel ska administreras av vårdpersonal under lämplig medicinsk övervakning.

En lösning färdig för användning bereds i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. För beredningsinstruktioner, se avsnitt 6.6. Den beredda lösningen kan administreras direkt eller efter blandning med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Efter beredningen måste lösningen användas inom 12 timmar.

Läkemedlet ska administreras intravenöst under 2–15 minuter.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade bensimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrisk malignitet

Symtomatiskt svar på behandling med pantoprazol kan dölja symtom på gastrisk malignitet och fördröja diagnos. Om det förekommer varningssymtom (t.ex. betydande oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, sväljningssvårigheter, blodkräkningar, anemi eller blodfärgad avföring) och då magsår misstänks eller föreligger ska maligna tumörsjukdomar uteslutas.

Ytterligare undersökningar ska övervägas om symtomen kvarstår trots lämplig behandling.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska övervakas under behandlingen. Om levervärdena stiger ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering 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 reducering av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala bakterieorsakade infektioner

Behandling med Pantoprazol 40 mg kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier, t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom pantoprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi och/eller hypokalemi (se avsnitt 4.8). De flesta patienter med hypomagnesemi, (och hypokalcemi och/eller hypokalemi relaterad till hypomagnesemi) förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år), kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10–40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av pantoprazol med ingen känd frekvens (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienterna informeras om tecken och symtom, och övervakas noga avseende hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppkommer ska pantoprazol omedelbart sättas ut och alternativ behandling övervägas.

Interferens med laboratorietester

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

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 Accord. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Varning om hjälpämne:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionskinetik

På grund av omfattande och långvarig hämning av magsyrautsöndringen kan pantoprazol interferera med absorptionen av andra läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende, t.ex. vissa azolbaserade antimykotiska medel, såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ventrikelpH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant reduktion av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.4).

Om kombinationen av HIV-proteashämmare och en protonpumpshämmare bedöms vara oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusmängd). Dosen av pantoprazol ska inte överskrida 20 mg per dag. Dosen HIV-proteashämmare kan behöva justeras. .

Antikoagulantia av kumarintyp (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 behandlats samtidigt 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 hög dos metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats öka metotrexatnivåerna hos vissa patienter. Därför kan tillfälligt utsättande av pantoprazol behöva övervägas när höga metotrexatdoser används, exempelvis vid behandling av cancer och psoriasis.

Andra interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseras i hög grad i levern via cytokrom P450-enzymsystemet. Metaboliseringen sker huvudsakligen via demetylering via CYP2C19. Andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation via CYP3A4.

Interaktionsstudier med läkemedel som också metaboliseras via dessa reaktionsvägar, såsom karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin och ett p-piller innehållande levonorgestrel och etinylöstradiol, påvisade inte några kliniskt signifikanta interaktioner.

Det kan inte uteslutas att andra interaktioner kan förekomma mellan pantoprazol och andra läkemedel eller substanser som metaboliseras via samma enzymsystem.

Resultat från en lång rad interaktionsstudier visar att pantoprazol inte påverkar metabolismen av aktiva substanser som metaboliseras av CYP1A2 (såsom koffein och teofyllin), CYP2C9 (såsom

piroxikam, diklofenak och naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom etanol) och påverkar inte p-glykoproteinrelaterad absorption av digoxin.

Det förekom inte några interaktioner vid samtidig administrering av syrabindande medel.

Det har utförts interaktionsstudier där pantoprazol administreras samtidigt med olika antibiotika (klaritromycin, metronidazol och amoxicillin). Inga kliniskt relevanta interaktioner påvisades i dessa studier.

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 enzysystem

Interaktioner mellan läkemedel och laborietester

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovresultat avseende tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter som får pantoprazol. En alternativ metod för verifiering av positiva resultat ska övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av pantoprazol. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användningen av pantoprazol under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat att pantoprazol utsöndras i bröstmjölks. Det finns inte tillräckligt med information om pantoprazol utsöndras i bröstmjölks, men det har rapporterats att pantoprazol går över i human bröstmjölks. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. I varje enskilt fall måste det beslutas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Pantoprazol 40 mg, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pantoprazol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som drabbas av detta ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas få biverkningar. Den vanligaste rapporterade biverkningen är tromboflebit vid injektionsstället. Diarré och huvudvärk förekom hos ungefär 1 % av patienterna.

Tabellen nedan anger biverkningarna som rapporterats med pantoprazol ordnade under följande frekvensklassificering:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

För de biverkningar som rapporterats från tiden efter marknadsintroduktionen är det inte alltid möjligt att ange en biverkningsfrekvens och de anges därför ha ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar med pantoprazol under kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
System/organklass					
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och förhöjda lipidnivåer (triglycerider, kolesterol), vikt-förändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), hypokalcemi ⁽¹⁾ , hypokalemi ⁽¹⁾
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (samt alla försämringar av detta tillstånd)	Desorientering (samt alla försämringar av detta tillstånd)	Hallucination, förvirring (i synnerhet hos predisponerade patienter, såväl som förvärrade symtom i de fall tillståndet redan föreligger)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Smakförändringar		Parestesi
Ögon			Synstörningar/dimsyn		

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
System/organklass					
Magtarmkanalen	Fundus-körtel-polyper (godartade)	Diarré, illamående/kräkningar, uppkördhet och gasbildning, förstoppning, muntorrhet, smärtor och obehag i buken			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjda lever-enzym (transaminaser, γ -GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, ikterus, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Utslag/exantem/eruption, klåda	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, (TEN), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme, ljuskänslighet, subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasm ⁽²⁾
Njurar och urinvägar					Tubulo-interstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifert ödem		

1 Hypokalcemi och/eller hypokalemi kan vara relaterade till förekomsten av hypomagnesemi

2 Muskelspasm som en följd av elektrolytrubbningar

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

Systemisk exponering på upp till 240 mg administrerat intravenöst under 2 minuter tolererades väl.

Eftersom pantoprazol i hög grad är proteinbundet är det svårt att dialysera.

Behandling:

I händelse av en överdos med kliniska tecken på förgiftning kan, förutom symtomatisk och understödande behandling, inga särskilda behandlingsrekommendationer ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrelaterade symtom, protonpumps hämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

Pantoprazol är en substituerad bensimidazol som hämmar utsöndringen av saltsyra i magen genom en specifik blockad av parietalcellernas protonpumpar.

Pantoprazol omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellerna, där den hämmar H^+/K^+ -ATPas-enzymet, dvs. det sista steget i saltsyraproduktionen i magsäcken. Hämmningen är dosberoende och påverkar både den basala och den stimulerade syrautsöndringen. De flesta patienter är symptomfria inom två veckor. Liksom andra protonpumpshämmare och H_2 -receptorhämmare sänker behandling med pantoprazol surhetsgraden i magsäcken, vilket i sin tur leder till en ökning av gastrin som är proportionell mot minskningen i surhetsgraden. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binds till enzymet distalt om cellreceptorn, kan det hämma saltsyrautsöndringen oberoende av andra substansers stimulering av receptorn (acetylkolin, histamin och gastrin). Effekten är densamma oavsett om produkten ges oralt eller intravenöst.

Farmakodynamisk effekt

Fastevärden för gastrin ökar vid pantoprazolbehandling. Vid korttidsanvändning överskrider de i de flesta fall inte de övre gränsvärdena för vad som är normalt. Under långtidsbehandling fördubblas gastrinnivåerna i de flesta fall. Endast i mycket sällsynta fall är ökningen mycket stor. Som en följd av detta observeras en lindrig till måttlig ökning i antalet specifika endokrina celler (ECL) i magsäcken hos ett fåtal långtidsbehandlade patienter (liknande adenomatoid hyperplasi). Enligt de studier som

hittills utförts har dock inte den bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller gastriska carcinoider som observeras vid djurstudier (se avsnitt 5.3) observerats hos människa.

Det kan inte uteslutas att långtidsbehandling med pantoprazol under mer än ett år kan påverka endokrina sköldkörtelparametrar i enlighet med de djurstudier som utförts.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän farmakokinetik

Farmakokinetiken är densamma efter en engångsdos som vid upprepad administrering. I dosintervallet 10 till 80 mg är pantoprazols plasmakinetik linjär efter både oral och intravenös administrering.

Distribution

Pantoprazols proteinbindning är ungefär 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,5 l/kg.

Metabolism

Substansen metaboliseras nästan uteslutande i levern. Metaboliseringen sker huvudsakligen via demetylering via CYP2C19 med efterföljande sulfatkonjugation. Andra metaboliseringsvägar inkluderar oxidation via CYP3A4.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är cirka 1 timme och clearance är cirka 0,1 l/h/kg. Det har förekommit ett fåtal fall med fördröjd elimination. Eftersom pantoprazol binder specifikt till parietalcellernas protonpumpar korrelerar inte halveringstiden i eliminationsfasen med den mycket längre verknings tiden (hämning av syrautsöndring).

Huvuddelen av pantoprazols metaboliter utsöndras via njuren (omkring 80 %) och resten via feces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetylpantoprazol konjugerat med sulfat. Huvudmetabolitens halveringstid (omkring 1,5 timme) är inte mycket längre än pantoprazols.

Särskilda populationer

Långsamma metaboliserare

Ungefär 3 % av den europeiska befolkningen saknar ett funktionellt CYP2C19-enzym och kallas därför "långsamma metaboliserare". Hos dessa individer katalyseras troligen metabolismen av pantoprazol till största delen av CYP3A4. Efter en engångsdos av 40 mg pantoprazol var plasma-AUC i genomsnitt 6 gånger högre hos långsamma metaboliserare än hos individer som har ett funktionellt CYP2C19-enzym ("extensiva metaboliserare"). De genomsnittliga topplasmakoncentrationerna ökade med omkring 60 %. Dessa fynd har ingen betydelse för doseringen av pantoprazol.

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion rekommenderas inte då pantoprazol ges till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska personer är pantoprazols halveringstid kort. Endast mycket små mängder pantoprazol dialyseras. Även om huvudmetaboliten har en måttligt fördröjd halveringstid (2–3 timmar) är utsöndringen ändå snabb och någon ackumulering sker därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros (klass A och B enligt Child) ökar halveringstiden till mellan 7 och 9 timmar och AUC-värdena ökar med en faktor på 5–7. Trots detta ökar den maximala serumkoncentrationen endast med en faktor på 1,5 jämfört med hos friska personer.

Äldre

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

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängsestudier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I den tvååriga karcinogenicitetsstudien på råttor observerades neuroendokrina neoplasier. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i förmagen hos råttor. Mekanismen där substituerade bensimidazoler ger upphov till gastriska karcinoider har undersökts noga och man har kommit fram till att det är en sekundär reaktion till de massivt förhöjda gastrinnivåerna i serum som uppträder hos råttor under kronisk högdosbehandling. I de tvååriga studierna på gnagare observerades ett ökat antal levertumörer hos råttor och möss (honor). Detta anses bero på pantoprazols höga grad av levermetabolism.

En liten ökning av neoplastiska förändringar i sköldkörteln observerades i den grupp råttor som fick den högsta dosen (200 mg/kg). Förekomsten av dessa neoplasier är associerad med pantoprazol-inducerade förändringar i tyroxinbrytningen i levern hos råttor. Eftersom den terapeutiska dosen hos människor är låg förväntas inga skadliga sköldkörtel effekter.

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råttor i syfte att utvärdera benutvecklingen, observerades tecken på toxicitet hos avkomman (mortalitet, lägre genomsnittlig kroppsvikt, lägre genomsnittlig viktökning och reducerad bentillväxt) vid exponering ($C_{\max}$) som uppgick till ungefär det dubbla jämfört med klinisk exponering för människa. I slutet av återhämtningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvikten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämtningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos råttor 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 råttor, där doserna var något lägre, konstaterades inga biverkningar då dosen var 3 mg/kg jämfört med en låg dos på 5 mg/kg i denna studie.

Inga belägg för försämrad fertilitet eller teratogena effekter har påvisats i olika undersökningar.

Placentapassage har undersökts hos råttor och visats öka med dräktighetens framskridande. Koncentrationen av pantoprazol i fostret ökar därför kort före födseln.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska: 2 år

Efter beredning, eller beredning och spädning, har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats för 12 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination.

Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös 10 ml injektionsflaska av typ I-glas, försluten med en grå bromobutylpropp och aluminiumlock, som innehåller 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor

20 injektionsflaskor

50 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En lösning färdig för användning bereds genom att injicera 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i injektionsflaskan som innehåller pulvret. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och gulaktig. Denna lösning kan administreras direkt eller efter blandning med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. För spädningen ska glas- eller plastkärl användas.

Efter beredning, eller beredning och spädning, har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats för 12 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart.

Pantoprazol Accord 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning ska inte beredas eller blandas med andra spädningsvätskor än de som angivits.

Detta läkemedel ska administreras intravenöst under 2–15 minuter.

Injektionsflaskans innehåll är endast avsett för engångsbruk. Alla eventuella produktrester i behållaren samt produkt som uppvisar synbara förändringar (t.ex. om den är grumlig eller innehåller utfällningar) ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-12-17 / 2019-10-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-02