

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazol SUN Pharma 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 40 mg pantoprazol (som pantoprazolnatriumsesekvihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt pulver.

För lösningen rekonstituerad med 10 ml 9 mg/ml (0,9%) NaCl-lösning är pH-värdet cirka 10 och osmolariteten är cirka 300mOsm/Kg.

För lösningen rekonstituerad med ytterligare 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning är pH mellan 8,5 och 11.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazol SUN Pharma 40 mg pulver till injektionsvätska är avsett för vuxna vid behandling av:

- Refluxesofagit
- Ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion

4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal och under sedvanlig medicinsk övervakning.

Intravenös administrering av Pantoprazol SUN Pharma rekommenderas endast då peroral användning inte är möjlig. Dokumentation finns tillgänglig för intravenös användning i upp till 7 dagar. Så snart peroral behandling är möjlig, ska behandling med intravenöst Pantoprazol SUN Pharma utsättas och 40 mg pantoprazol ges peroralt istället.

Dosering

Duodenalsår, ventrikelsår och refluxesofagit

Den rekommenderade intravenösa dosen är en injektionsflaska Pantoprazol SUN Pharma (40 mg pantoprazol) dagligen.

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion

Vid långtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög syrasekretion ska patienter börja sin behandling med 80 mg Pantoprazol SUN Pharma 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.

Om en snabb syrahämning krävs, är för majoriteten av patienterna en startdos på 2 x 80 mg Pantoprazol SUN Pharma tillräcklig för att minska syrasekretionen till under målvärdet ($<10\text{mEq/h}$) inom en timme.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol (en halv injektionsflaska) bör inte överskridas för patienter som lider av gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För att erhålla en färdigberedd lösning ska 10 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning tillsättas. För instruktioner angående beredning se avsnitt 6.6. Den beredda lösningen kan ges direkt eller efter tillsättande av 100 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml injektionsvätska, lösning.

Efter beredning ska lösningen användas inom 12 timmar.

Läkemedlet bör ges intravenöst under en period av 2-15 minuter.

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

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.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör leverenzymerna följas regelbundet under behandlingen med pantoprazol. Vid stegring av leverenzymvärden bör behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Vid samtidig behandling med 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 reducering av biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Behandling med Pantoprazol SUN Pharma kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *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 nekrolis (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.

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 SUN Pharma. 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 SUN Pharma avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Pantoprazol SUN Pharma innehåller natrium

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 pantoprazols omfattande och långvariga hämning av magsyrasekretionen, kan pantoprazol interferera med absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet är pH-beroende, t.ex. vissa antifungorala medel (azoler) såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och 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.

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 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 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 behandling, 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 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 enzysystem.

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 antikroppar (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 enzysystem.

Interaktioner mellan läkemedel och laboratorietester

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovsresultat 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 SUN Pharma under graviditet.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av pantoprazol 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. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta /avstå från behandling med Pantoprazol SUN Pharma efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med Pantoprazol SUN Pharma 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 synrubbningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 5 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. I tabellen nedan listas biverkningar som har rapporterats för pantoprazol, enligt följande frekvensindelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta

($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ej känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ej känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Tromocytopeni, Leukopeni, Pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och lipidökning (triglycerider, kolesterol), Viktförändringar		Hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), Hypokalcemi ⁽¹⁾ , Hypokalemi ⁽¹⁾
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (och alla försämringar)	Desorientering (och alla försämringar)	Hallucinationer, Förvirring (särskilt hos predisponerade patienter, och som försämring hos patienter med befintliga symtom av denna typ)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel	Förändrad smakupplevelse		Parestesier
Ögon			Synrubbing/dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtel-polyper (godartade)	Diarré, Illamående / kräkningar, Uppblåsthet och gasbildning, Förstoppning, Muntorrhet, Buksmärta och obehag			Mikroskopisk kolit

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ej känd frekvens
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)	Förhöjt bilirubin		Hepatocellulär skada, Gulsot, Leversvikt.
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag/exantem/eruption, Pruritus	Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom (TEN), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), <i>Erythema multiforme</i> , Fotosensitivitet, Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, Myalgi		Muskelspasmer ²
Njurar och urinvägar					Tubulo-interstitiell nefrit (TIN) (med möjlig utveckling till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, Perifera ödem		

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

². Muskelspasmer är en konsekvens av rubbningar i elektrolytbalansen

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 symptomlindring och stödbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

Fastvärden av gastrin ökar under pantoprazolbehandling. Vid korttidsbehandling överstiger de sällan övre normala gränsvärdet. Vid långtidsbehandling fördubblas värdena som regel, medan 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 till 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 (se avsnitt 5.3).

Vid behandling under längre tid än ett år kan påverkan på tyreoidaefunktionen ej 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 PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Generell farmakokinetik

Farmakokinetiken skiljer sig inte efter en engångsdos jämfört med upprepad administrering. I dosområdet 10 till 80 mg är kinetiken linjär för pantoprazol efter både peroral och intravenös administrering.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Särskilda populationer

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 av 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.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirrhos (klass A och B enligt Child) ökar halveringstiden till 7-9 timmar och AUCvärdena 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 också klinisk relevans.

Pediatrisk population

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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet 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.

I en perinatal/postnatal reproduktionsstudie på råttor i syfte att utvärdera benutvecklingen, observerades tecken på toxicitet hos avkomman (mortalitet, lägre genomsnittlig kroppsvikt, lägre genomsnittlig viktökning och reducerad bentillväxt) vid exponering (C_{max}) som uppgick till ungefär det dubbla jämfört med klinisk exponering för människa. I slutet av återhämtningsfasen var parametrarna avseende ben lika i alla grupper och även kroppsvikten uppvisade en tendens att återgå till de tidigare värdena efter en läkemedelsfri återhämtningsperiod. Den ökade mortaliteten har endast rapporterats hos råttungar före 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.

Undersökningar har inte visat några negativa effekter på fertilitet eller teratogenicitet.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat (E386)

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel utöver de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Obruten injektionsflaska: 2 år.

Efter beredning, eller beredning och spädning, har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 12 timmar vid 25°C.

Efter beredning, eller beredning och spädning, förvara injektionsflaskan i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga speciella temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

För förvaringsanvisningar för det färdigberedda och utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av klart glas (typ I) med aluminiumlock och klorbutylpropp innehållande 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

Förpackning med 1 injektionsflaska och 10 (10x1) injektionsflaskor.

Multiförpackning med 50 (2 förpackningar med 25) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

En bruksfärdig lösning bereds genom att injicera 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i injektionsflaskan som innehåller pulvret. Produktens utseende efter beredning är en klar gulaktig lösning. Denna lösning kan administreras direkt eller kan administreras efter att den blandats med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Glas- eller plastbehållare ska användas för utspädning.

Efter beredning, eller beredning och spädning, har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 12 timmar vid 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

Pantoprazol SUN Pharma ska inte beredas eller blandas med andra lösningsmedel än de som anges.

Läkemedlet ska administreras intravenöst under 2-15 minuter.

Innehållet i injektionsflaskan är endast för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning eller lösning vars utseende har förändrats (t.ex. om grumlighet eller fällning observeras) ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH

Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65553

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-03-18

för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-18

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Läkemedelsverkets hemsida
<http://www.lakemedelsverket.se>