

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantoprazole Genilac 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller pantoprazolnatriumseskvihydrat motsvarande 40 mg pantoprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt pulver till injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantoprazole Genilac är avsett för behandling av vuxna för:

- Refluxesofagit
- Ventrikelsår och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologiskt hög sekretion av magsyra

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Intravenös administrering av pantoprazol rekommenderas endast om oral administrering inte är lämplig. Data finns tillgängliga för intravenös användning i upp till 7 dagar. Så snart oral behandling är möjlig ska intravenös behandling med pantoprazol sättas ut och 40 mg pantoprazol ges oralt istället.

Dosering

Magsår och duodenalsår, refluxesofagit

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

Zollinger-Ellisons syndrom och andra tillstånd av patologisk hög sekretion av magsyra

Vid långvarig behandling av Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd på grund av magsyra ska patienterna börja behandlingen med dosen 80 mg pantoprazol dagligen. Därefter kan dosen titreras upp eller ned efter behov med hjälp av mätningar av magasyrasekretion. Vid doser över 80 mg dagligen ska dosen delas och ges två gånger dagligen. En tillfällig ökning av dosen till över 160 mg pantoprazol är möjlig men ska inte användas längre än under den tid som krävs för att adekvat syrakontroll.

Om en snabb syrakontroll krävs, är en startdos på 2 x 80 mg pantoprazol intravenöst (2 x 2 injektionsflaskor pantoprazol 40 mg i.v.) tillräcklig hos de flesta patienter för att uppnå en sänkning av syrautsöndringen till de uppsatta målnivåerna (< 10 mEq/h) inom en timme.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En daglig dos på 20 mg pantoprazol (en halv injektionsflaska à 40 mg pantoprazol) ska inte överskridas hos patienter med 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 för barn under 18 år har inte fastställts. Pantoprazole Genilac 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning rekommenderas därför inte till patienter under 18 år.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

En bruksfärdig lösning bereds i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Anvisningar om beredning finns i 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 55 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Efter beredning måste lösningen användas inom 12 timmar.

Detta läkemedel ska administreras intravenöst under 2-15 minuter.

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 finns några varningssymtom (t.ex. betydande oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes, anemi eller melena) och om magsår misstänks eller föreligger, ska malignitet uteslutas.

Ytterligare undersökningar ska övervägas om symtomen kvarstår trots adekvat behandling.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska leverenzymerna kontrolleras regelbundet under behandling, särskilt under långtidsbehandling. Vid en ökning av leverenzymerna ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vilkas absorption är beroende av surt ventrikel-pH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant nedsatt biotillgänglighet för dessa (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Behandling med pantoprazol kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier som *Salmonella* och *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Svår hypomagnesemi har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom pantoprazol under minst tre månader, och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom trötthet, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan uppkomma, men de kan komma smygande och därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi och/eller hypokalemi (se avsnitt 4.8). Hos flesta drabbade patienterna förbättrades hypomagnesemi (och hypomagnesemi associerad med hypokalcemi och/eller hypokalemi) efter substitutionsbehandling med magnesium och utsättning av protonpumpshämmaren.

För patienter som förväntas behandlas med protonpumpshämmare under en längre tid eller som tar protonpumpshämmare med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika), bör hälso- och sjukvårdspersonal överväga att mäta magnesiumnivåerna före behandling med protonpumpshämmare och regelbundet under behandling.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (> 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller om andra kända riskfaktorer föreligger. Observationsstudier 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 med ett adekvat intag av D-vitamin 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 avseendehudreaktioner. 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 associerade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppkommer, särskilt på solexponerade hudområden, och om de åtföljs av artralgi, ska patienten omedelbart söka vård och hälso- och sjukvårdspersonal ska överväga att sätta ut pantoprazol. SCLE efter tidigare behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Natrium

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

Interferens med laboratorieprover

Förhöjd nivå av kromogranin A (CgA) kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandlingen 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 protonpumpshämmaren avbröts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel med pH-beroende absorptionsfarmakokinetik

På grund av omfattande och långvarig hämning av magsyrautsöndring kan pantoprazol påverka absorptionen av läkemedel för vilka gastriskt pH-värde är en viktig faktor för oral biotillgänglighet, t.ex. vissa azolantimykotika, såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och andra läkemedel såsom erlotinib.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av pantoprazol och HIV-proteashämmare vilkas absorption är beroende av surt ventrikel-pH, t.ex. atazanavir, rekommenderas inte på grund av en signifikant nedsatt biotillgängligheten av dessa (se avsnitt 4.4).

Om kombinationen HIV-proteashämmare och en protonpumpshämmare bedöms vara oundviklig rekommenderas noggrann klinisk kontroll (t.ex. virusmängd). Dosen 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 för warfarin, fenprokumon eller INR (International Normalised Ratio). Det finns dock rapporter om ökat INR och förlängd protrombintid hos patienter som samtidigt behandlats med protonpumpshämmare och warfarin eller fenprokumon. Ökat INR och förlängd protrombintid kan leda till onormal blödning och till och med till dödsfall. Patienter som behandlas med pantoprazol och warfarin eller fenprokumon kan behöva kontrolleras för ökat INR eller förlängd protrombintid.

Metotrexat

Samtidig användning av högdos metotrexat (t.ex. 300 mg) och protonpumpshämmare har rapporterats öka metotrexatnivåerna hos vissa patienter. Därför kan utsättning av pantoprazol behöva övervägas när högdos metotrexat används, t.ex. vid behandling av cancer och psoriasis.

Andra interaktionsstudier

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

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

En interaktion mellan pantoprazol och andra läkemedel eller substanser som metaboliseras via samma enzymsystem kan inte uteslutas.

Resultat från flera 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.

Inga interaktioner sågs vid samtidig administrering av antacida.

Det har även utförts interaktionsstudier i vilka pantoprazol administrerats samtidigt med olika antibiotika (klaritromycin, metronidazol och amoxicillin). Inga kliniskt relevanta interaktioner sågs i dessa studier.

Läkemedel som hämmar eller inducerar CYP2C19

Hämmare av CYP2C19, t.ex. fluvoxamin, skulle kunna öka den systemiska exponeringen av pantoprazol. En 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 plasmakoncentrationerna av protonpumpshämmare via dessa enzymssystem.

Interaktioner mellan läkemedel och laboratorietester

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 till 1 000 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 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 således fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pantoprazol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med pantoprazol 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 uppkomma (se avsnitt 4.8). Patienter som drabbas av detta ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Cirka 5 % av patienterna kan förväntas få biverkningar av läkemedlet.

I tabellen nedan anges biverkningarna som rapporterats med pantoprazol enligt 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 alla biverkningar som rapporterats från erfarenheter efter godkännande för försäljning är det inte alltid möjligt att ange en biverkningsfrekvens och de anges därför ha "ingen känd frekvens".

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar av pantoprazol under kliniska prövningar och från erfarenhet efter godkännande för försäljning

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
System/organ klass					
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock)		
Metabolism och nutrition			Hyperlipidemi och förhöjda lipidnivåer (triglycerider,		Hyponatremi, hypomagnesemi (se

			kolesterol), viktförändring ar		avsnitt 4.4), hypokalcemi ¹ ; hypokalemi
Psykiska störningar		Sömnstörningar	Depression (och alla försämringar)	Desorientering (och alla försämringar)	Hallucination, förvirring (speciellt hos predisponerade patienter, samt försämring av symtomen om de redan existerar)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Smakstörningar		Parestesi
Ögon			Synstörningar/ dimsyn		
Magtarmkanalen	Funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré, illamående/kräkningar, utspänd buk och uppblåsthet, förstoppning, muntorrhet, smärtor och obehag i buken			Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Ökning av leverenzymerna (transaminaser, γ-GT)	Bilirubinökning		Hepatocellulär skada, gulsot, leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Utslag/exantem/eruption, pruritus	Urtikaria, angioödem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom (TEN), erythema multiforme, fotosensitivitet, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), 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					Interstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Tromboflebit vid injektionsstället	Asteni, trötthet och sjukdomskänsla	Förhöjd kroppstemperatur, perifert ödem		

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

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

Det finns inga kända symtom på överdosering hos människa.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC02

Verkningsmekanism

Pantoprazol är en substituerad bensimidazol som hämmar saltsyrasekretionen i magsäcken genom specifik blockad av protonpumparna 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 steget i produkten av saltsyra i magsäcken. Hämmningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrautsöndring. De flesta patienter är symtomfria inom 2 veckor. Liksom andra protonpumpshämmare och H₂-receptorhämmare sänker behandling med pantoprazol surhetsgraden i magsäcken och ökar därmed gastrin i förhållande till minskningen av surhetsgraden. Gastrinökningen är reversibel. Eftersom pantoprazol binder till enzymet distalt om cellreceptorn kan det hämma saltsyrasekretionen oberoende av stimulans av andra

substanser (acetylkolin, histamin och gastrin). Effekten är densamma oavsett om läkemedlet ges oralt eller intravenöst.

Farmakodynamisk effekt

Fastevärden för gastrin ökar med pantoprazol. Vid korttidsanvändning överskrider de sällan den övre normalgränsen. Under långtidsbehandling fördubblas gastrinnivåerna i de flesta fall. En omfattande ökning uppkommer endast i enstaka fall. Som en följd av detta har lätt till måttlig ökning i antalet specifika endokrina celler (ECL = enterokromaffinliknande) i magsäcken observerats i enstaka fall under långtidsbehandling (okomplicerad till adenomatoid hyperplasi). Emellertid har inga fall av bildning av karcinoida prekursorer (atypisk hyperplasi) eller gastriska karcinoider, vilka sågs i djurstudier (se avsnitt 5.3), hittills rapporterats på människa.

Det kan inte helt 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 behandling med protonpumpshämmare, att återgå till referensintervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän farmakokinetik

Farmakokinetiken varierar inte efter en engångsdos eller upprepad administrering. I dosintervallet 10 till 80 mg är plasmakinetik för pantoprazol linjär efter såväl oral som intravenös administrering.

Distribution

Pantoprazols serumproteinbindning är cirka 98 %. Distributionsvolymen är cirka 0,15 l/kg.

Metabolism

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

Eliminering

Den terminala halveringstiden är cirka 1 timme och clearance är cirka 0,1 l/h/kg. Det fanns ett fåtal fall med patienter med fördröjd eliminering. På grund av den specifika bindningen av pantoprazol till protonpumpar i parietalceller, korrelerar inte elimineringshalveringstiden med den mycket längre verkningsstiden (hämning av syrasekretion).

Eliminering via njurarna utgör den huvudsakliga utsöndringsvägen (cirka 80%) för metaboliterna av pantoprazol, resten utsöndras via feces. Huvudmetaboliten i både serum och urin är desmetylpantoprazol, som är konjugerat med sulfat. Halveringstiden för huvudmetaboliten (cirka 1,5 timme) är inte mycket längre än den för pantoprazol.

Särskilda populationer

Långsamma metaboliserare

Cirka 3 % av den europeiska populationen 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 på 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"). Genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer ökade med cirka 60 %. Dessa fynd har ingen betydelse för doseringen av pantoprazol.

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion rekommenderas inte när pantoprazol administreras till patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive dialyspatienter). Liksom hos friska personer är halveringstiden för pantoprazol kort. Endast mycket små mängder pantoprazol dialyseras. Även om huvudmetaboliten har en måttligt fördröjd halveringstid (2-3 timmar) är utsöndringen fortfarande snabb och således sker inte någon ackumulering.

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, men den maximala serumkoncentrationen ökade endast med en faktor på 1,5 jämfört med hos friska personer.

Äldre

Den lätta ökningen av AUC och $C_{\max}$ hos äldre frivilliga jämfört med yngre är inte heller kliniskt relevant.

Pediatrisk population

Efter administrering av intravenösa engångsdoser på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol till barn i åldern 2-16 år sågs inget signifikant samband mellan pantoprazolclearance 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 de tvååriga karcinogenicitetsstudierna på råttor sågs neuroendokrina neoplasier. Dessutom observerades skivepitelcellspapillom i förmagen hos råttor. Mekanismen bakom bildandet av gastriska karcinoider på grund av substituerade bensimidazoler har noga undersökts och slutsatsen är att det är en sekundär reaktion till de massivt förhöjda gastrinnivåerna som uppträder hos råttor vid långtidsbehandling med hög dos. I de tvååriga studierna på gnagare sågs ett ökat antal levertumörer hos råttor och honmöss och detta tolkades som resultat av pantoprazols höga metabolism i levern.

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 associeras med pantoprazolinducerade förändringar av nedbrytningen av tyroxin i levern hos råttor. Eftersom den terapeutiska dosen till människa är låg förväntas inga skadliga effekter på sköldkörteln.

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 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 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 visade inga tecken på nedsatt fertilitet eller teratogena effekter.

Placentapassage undersöktes på råttor och visade sig öka vid långt gången dräktighet. Detta kan leda till att koncentrationen av pantoprazol i fostret ökar kort före födseln.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (E 524) (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: 3 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, om inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös injektionsflaska av glas med en grå lyofiliserad bromobutylpropp och ett blått snäpplock som innehåller 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En bruksfärdig lösning bereds genom att injicera 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i injektionsflaskan som innehåller pulvret. Efter beredning är läkemedlet en klar, gulaktig lösning. Denna lösning kan administreras direkt eller efter blandning med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 55 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Glas- eller plastbehållare ska användas för spädning.

Detta läkemedel ska administreras intravenöst under 2-15 minuter.

Injektionsflaskans innehåll är endast avsett för engångsbruk. Alla eventuella läkemedelsrester i behållaren samt läkemedel som uppvisar synbara förändringar (t.ex. om grumling eller utfällningar observeras) ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genilac Germany GmbH
Am Muehlfeld 23
63849 Leidersbach
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61936

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-07-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-19