

1. LEGEMIDLETS NAVN

Somac 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 40 mg pantoprazol (som pantoprazolnatrium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Somac er indisert for bruk hos voksne for:

- Refluksøsofagitt.
- Ventrikel- og duodenalsår.
- Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal administreres av helsepersonell og under passende medisinsk overvåkning.

Intravenøs administrering av Somac anbefales bare i de tilfeller der pasienten ikke kan behandles peroralt. Det foreligger data på intravenøs bruk i inntil 7 dager. Så snart oral behandling er mulig, skal intravenøs behandling med Somac avsluttes og erstattes med 40 mg pantoprazol tabletter.

Dosering

Ventrikel- og duodenalsår, refluksøsofagitt

Anbefalt intravenøs dose er et hetteglass Somac (40 mg pantoprazol) daglig.

Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon

Langtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon bør starte med en døgndose på 80 mg Somac. Deretter kan dosen titreres opp eller ned etter behov i henhold til mengde syresekresjon. Ved doser på over 80 mg i døgnet skal dosen deles og gis to ganger daglig. En midlertidig økning av dosen til over 160 mg pantoprazol i døgnet er mulig, men bør ikke brukes lengre enn nødvendig for adekvat kontroll av syresekresjonen.

I tilfeller hvor rask kontroll av syresekresjonen er påkrevd, er en startdose på 2 × 80 mg Somac tilstrekkelig for å gi en reduksjon av syreproduksjonen til målområdet (< 10 mEq/time) innen en time hos de fleste pasienter.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Daglig dose på 20 mg pantoprazol (1/2 hetteglass 40 mg pantoprazol) skal ikke overskrides hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

Pediatiske populasjon

Sikkerhet og effekt av Somac 40 mg pulver til injeksjonsvæske hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Somac 40 mg pulver til injeksjonsvæske anbefales ikke til pasienter under 18 år før flere data blir tilgjengelig.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

En bruksferdig løsning tilberedes i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. For instruksjoner om tilberedning, se pkt. 6.6. Oppløsningen kan administreres direkte eller blandes med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.

Oppløsningen skal brukes innen 12 timer etter tilberedning.

Oppløsningen skal administreres intravenøst i løpet av 2 – 15 minutter.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, substituerte benzimidazoler eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrisk malignitet

Symptomatisk respons på pantoprazol kan maskere symptomer på gastrisk malignitet og kan forsinke diagnose. Ved alarmerende symptomer (f.eks. signifikant utilsiktet vekttap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, blodig oppkast, anemi eller blodig avføring) og når ventrikkelsår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes.

Videre undersøkelser skal vurderes hvis symptomene vedvarer til tross for adekvat behandling.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal leverenzymene monitoreres under behandlingen. Ved økning i leverenzymene skal behandlingen avsluttes (se pkt. 4.2).

Samtidig inntak av hiv-proteasehemmere

Samtidig inntak av pantoprazol og hiv-proteasehemmere som er avhengig av sur intragastrisk pH, som atazanavir, anbefales ikke på grunn av redusert biotilgjengelighet av disse (se pkt. 4.5).

Gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier

Behandling med Somac kan føre til en liten økt risiko for gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier som *Salmonella* og *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Somac inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, og er så godt som “natriumfritt”.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert sjeldent hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere (PPIs) som pantoprazol i minst 3 måneder, og i de fleste tilfeller i ett år. Alvorlige symptomer på hypomagnesemi, som fatigue, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi kan oppstå, men de kan komme snikende og overses. Hypomagnesemi kan føre til hypokalsemi og/eller hypokalemi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemien (og hypokalsemi og/eller hypokalemi forbundet med hypomagnesemi) seg etter magnesiumbehandling og seponering av PPI.

Helsepersonell bør vurdere måling av magnesiumnivåene før oppstart av PPI-behandling og periodisk underveis hos pasienter hvor enten langtidsbruk kan forventes eller som sammen med PPI behandles med digoksin eller andre legemidler (f.eks. diuretika) som kan forårsake hypomagnesemi.

Beinfrakturer

Protonpumpehemmere, særlig brukt i høye doser og over lang tid (> 1 år), kan i beskjeden grad øke risikoen for fraktur i hofter, håndledd og ryggrad, i hovedsak hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier antyder at protonpumpehemmere kan øke samlet risiko for fraktur med 10-40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør få behandling i henhold til gjeldende retningslinjer, og bør ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med pantoprazol, med ukjent hyppighet (se pkt. 4.8).

Når resepten utstedes skal pasienter informeres om tegnene og symptomene, og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner.

Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, skal behandlingen med pantoprazol avsluttes umiddelbart, og en alternativ behandling vurderes.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med atralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Somac bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med Somac stoppes minst fem dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

På grunn av kraftig og langvarig hemming av saltsyresekresjonen, kan pantoprazol påvirke absorpsjonen av andre legemidler hvor gastrisk pH er en avgjørende faktor for oral biotilgjengelighet, f.eks. noen antifungale azoler slik som ketokonazol, itraconazol, posakonazol og andre legemidler slik som erlotinib.

Hiv-proteasehemmere

Samtidig inntak av pantoprazol og hiv-proteasehemmere der absorpsjonen er avhengig av sur intragastrisk pH, som atazanavir, anbefales ikke på grunn av signifikant reduksjon i biotilgjengelighet av disse (se pkt. 4.4).

Hvis kombinasjonen av hiv-proteasehemmer og pantoprazol anses å være uunngåelig, anbefales nøye klinisk overvåking (f.eks. virusbelastning). En daglig dose på 20 mg pantoprazol skal ikke overskrides. Det kan være nødvendig og justere dosen av hiv-proteasehemmer.

Kumarin-antikoagulantia (fenprokumon eller warfarin)

Samtidig inntak av pantoprazol og warfarin eller fenprokumon påvirket ikke warfarins eller fenprokumons farmakokinetikk eller INR. Det har imidlertid vært rapporter om økt INR og protrombintid hos pasienter som samtidig har fått PPI og warfarin eller fenprokumon. Økning i INR og protrombintid kan føre til unormal blødning og til og med død. Det kan være nødvendig å overvåke pasienter som behandles med pantoprazol og warfarin eller fenprokumon for økning i INR og protrombintid.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig bruk av høydose metotreksat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehemmere øker metotreksatnivåer hos noen pasienter. I tilfeller hvor høydose metotreksat brukes, f.eks. ved kreft og psoriasis, kan det derfor være nødvendig å vurdere midlertidig seponering av pantoprazol.

Andre interaksjonsstudier

Pantoprazol metaboliseres i stor grad i leveren via cytokrom P450-enzymssystemet. Hovedmetabolismen skjer ved demetylering av CYP2C19, andre metabolske veier inkluderer oksidasjon av CYP3A4.

Interaksjonsstudier med legemidler som også metaboliseres via disse metabolske veier, som karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin og et peroralt antikonsepsjonsmiddel som inneholder levonorgestrel og etinyløstradiol, avdekket ikke klinisk signifikante interaksjoner.

Interaksjon mellom pantoprazol og andre legemidler eller forbindelser som metaboliseres via samme enzymssystem kan ikke utelukkes.

Resultater fra en rekke interaksjonsstudier viser at pantoprazol ikke påvirker metabolismen av aktive substanser som metaboliseres av CYP1A2 (som koffein, teofyllin), CYP2C9 (som piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (som metoprolol), CYP2E1 (som etanol) eller interfererer med p-glykoprotein-relatert absorpsjon av digoksin.

Det er ikke sett interaksjoner ved samtidig bruk av antacida.

Interaksjonsstudier har også blitt utført ved å gi pantoprazol samtidig med respektive antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoksisillin). Ingen klinisk signifikante interaksjoner ble funnet.

Legemidler som hemmer eller induserer CYP2C19

Hemmere av CYP2C19 som fluvoksamin kan øke systemisk eksponering av pantoprazol. Dosejustering bør overveies for pasienter på langtidsbehandling med høye doser av pantoprazol, og de med nedsatt leverfunksjon.

Enzyminduktorer som påvirker CYP2C19 og CYP 3A4, som rifampicin og Johannesurt (*Hypericum perforatum*), kan redusere plasmakonsentrasjoner av PPI som metaboliseres via disse enzymsystemene.

Interaksjoner med laboratorietester

Det har vært rapportert om tilfeller av falske positive resultater ved enkelte urintester med screening for tetrahydrocannabinol (THC) hos pasienter som får pantoprazol. En alternativ bekreftelsesmetode bør vurderes for å verifisere positive resultater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av pantoprazol. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Somac under graviditet.

Amming

Dyrestudier har vist at pantoprazol utskilles i brystmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pantoprazol i morsmelk hos mennesker. Det er rapportert om utskillelse av pantoprazol i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandling med Somac skal avsluttes/avstås fra, avhengig av hvor viktig amming er for barnet og hvor viktig behandling med Somac er for moren.

Fertilitet

Det var ingen bevis på nedsatt fertilitet etter administrasjon av pantoprazol i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pantoprazol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan forekomme (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ca. 5 % av pasientene kan forvente å oppleve bivirkninger.

Tabellen nedenfor angir rapporterte bivirkninger med pantoprazol, rangert etter følgende frekvensklassifisering:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Det er ikke mulig å gi en bivirkningsfrekvens for alle bivirkninger som er rapportert etter markedsføring, og disse er derfor merket med frekvens "ukjent".

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger med pantoprazol i kliniske studier og etter markedsføring

Frekvens Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Agranulocytose	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hyper-sensitivitet (inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hyperlipidemi og økte lipider (triglyserider, kolesterol), vektendringer		Hyponatremi, hypomagnesemi (se pkt. 4.4) Hypokalsemi ⁽¹⁾ Hypokalemi ⁽¹⁾
Psykiatriske lidelser		Søvn-forstyrrelser	Depresjon (og alle forverringer)	Desorientering (og alle forverringer)	Hallusinasjoner, forvirring (særlig hos predisponerte pasienter, samt forverring ved eksisterende symptomer)
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet	Smaks-forstyrrelser		Parestesi
Øyesykdommer			Syns-forstyrrelser / sløret syn		
Gastrointestinale sykdommer	Kjertel-polypper i ventrikkelene (benigne)	Diaré, kvalme / brekninger; abdominal distensjon og oppblåsthet, forstoppelse; munntørrehet, abdominal smerte og -ubehag			Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)	Økt bilirubin		Hepatocellulær skade, gulsott, hepatocellulær svikt
Hud- og underhud-sykdommer		Utslett / eksantem / erupsjon, pruritus	Urticaria, Angioødem		Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom (TEN), legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS),

					erythema multiforme, fotosensitivitet, subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Fraktur i hoften, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)	Artralgi, myalgi		Muskelspasmer ⁽²⁾
Sykdommer i nyre- og urinveier					Tubulointerstitie ll nefritt (TTN) (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tromboflebitt ved injeksjonsstedet	Asteni, fatigue og uvelhet	Økt kroppstemperatur, perifert ødem		

¹ Hypokalsemi og/eller hypokalemi kan være forbundet med hypomagnesemi (se pkt. 4.4)

² Muskelspasmer som en konsekvens av elektrolyttforstyrrelser

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen kjente symptomer på overdosering hos mennesker.

Systemisk eksponering med opptil 240 mg administrert intravenøst over en periode på 2 minutter ble godt tolerert.

Grunnet utstrakt proteinbinding antas hemodialyse ikke signifikant å kunne øke utskillelsen av pantoprazol.

Ved overdose med kliniske tegn på intoksikasjon gis symptomatisk og støttende behandling. Det foreligger ingen spesifikke terapeutiske anbefalinger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protonpumpehemmer, ATC-kode: A02BC02

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er et substituert benzimidazol som hemmer sekresjon av saltsyre i ventrikkelen gjennom spesifikk blokkering av protonpumpene i parietalcellene.

Pantoprazol omdannes til sin aktive form i det sure miljøet i parietalcellene, hvor det hemmer H^+ , K^+ -ATPase-enzymet, dvs. det siste trinnet i produksjonen av saltsyre i ventrikkelen. Inhiberingen er doseavhengig og påvirker både basal og stimulert utskillelse av saltsyre. De fleste pasientene oppnår symptomfrihet i løpet av 2 uker. Behandling med pantoprazol gir, i likhet med andre protonpumpehemmere og H_2 -reseptorblokkere, økt pH i ventrikkelen og dermed økt gastrinproduksjon. Gastrinøkningen er proporsjonal med syrereduksjonen og er reversibel. Pantoprazol bindes til enzymet distalt for cellereseptornivået og kan derfor hemme saltsyresekresjonen uavhengig av stimulus fra andre substanser (acetylcholin, histamin, gastrin). Effekten er den samme uavhengig av om legemidlet gis peroralt eller intravenøst.

Farmakodynamiske effekter

Gastrinverdiene målt ved faste øker ved pantoprazolbehandling. Ved korttidsbehandling vil nivåene i de fleste tilfeller ikke overstige den øvre normalgrensen. Ved langtidsbehandling vil gastrinnivåene i de fleste tilfellene doubles. En overdreven økning oppstår kun i enkelte tilfeller. Som et resultat er en mild til moderat økning av antall spesifikke endokrine (ECL) celler i magen observert i enkelte tilfeller ved langtidsbehandling (enkel eller adenomatoid hyperplasi). I henhold til utførte studier så langt, er imidlertid dannelsen av karsinoide prekursorer (atypisk hyperplasi) eller gastriske karsinoider som ble påvist i dyrestudier (se pkt. 5.3) ikke observert hos mennesker.

I henhold til resultater fra dyrestudier kan pantoprazols innvirkning på endokrine parametere for tyreoida ved langtidsbehandling over 1 år ikke utelukkes fullstendig.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster.

Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell farmakokinetikk

Farmakokinetikken endres ikke etter enkeltdoser eller gjentatt administrasjon. Pantoprazol viser lineær farmakokinetikk i plasma i doseområdet 10 - 80 mg, både etter oral og intravenøs administrering.

Distribusjon

Pantoprazols serumproteinbinding er ca. 98 %. Distribusjonsvolumet er ca. 0,15 liter/kg.

Biotransformasjon

Substansen metaboliseres nesten utelukkende i lever. Hovedmetabolismen skjer ved demetylering av CYP2C19 med påfølgende konjugering med sulfat, andre metabolske veier inkluderer oksidasjon av CYP3A4. Terminal halveringstid er ca. 1 time og clearance er ca. 0,1 liter/time/kg. I enkelte individer er eliminasjonen forsinket. På grunn av spesifikk binding av pantoprazol til protonpumpene i parietalcellene, korrelerer ikke halveringstiden med den mye lengre virkningstiden (hemming av saltsyresekresjon).

Eliminasjon

Renal utskillelse utgjør den viktigste eliminasjonsvei (ca. 80 %) for pantoprazols metabolitter, resten utskilles i feces. Hovedmetabolitten i både serum og urin er desmetylpantoprazol som konjugeres med sulfat. Halveringstiden til hovedmetabolitten (ca. 1,5 time) er ikke mye lengre enn halveringstiden til pantoprazol.

Spesielle populasjoner

Langsomme omsettere ("poor metabolisers")

Ca. 3 % av den europeiske populasjonen mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme omsettere ("poor metabolisers"). I disse individene katalyseres metabolismen av pantoprazol sannsynligvis hovedsakelig av CYP3A4. Etter administrering av en enkeltdose på 40 mg pantoprazol var AUC ca. 6 ganger høyere hos langsomme omsettere sammenlignet med personer som har et funksjonelt CYP2C19-enzym (raske omsettere, "extensive metabolisers"). $C_{\max}$ økte med ca. 60 %. Disse funnene har ingen konsekvenser for doseringen av pantoprazol.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke behov for dosereduksjon når pantoprazol gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert dialysepasienter). I likhet med friske individer er halveringstiden kort hos disse pasientene. Kun svært små mengder pantoprazol kan fjernes ved dialyse. Selv om hovedmetabolitten har en moderat forsinket halveringstid (2 - 3 timer), skjer utskillelsen raskt og akkumulering forekommer derfor ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Selv om halveringstiden hos pasienter med levercirrhose (klasse A og B i henhold til Child) ble forlenget til 7 - 9 timer og AUC-verdiene økte med en faktor på 5 - 7, økte maksimal serumkonsentrasjon kun svakt med en faktor på 1,5 sammenliknet med friske personer.

Eldre

En svak økning i AUC og $C_{\max}$ hos eldre frivillige sammenliknet med yngre personer er heller ikke klinisk relevant.

Pediatrisk populasjon

Ved administrering av en enkelt intravenøs dose på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol til barn i aldersgruppen 2 - 16 år, var det ingen signifikant sammenheng mellom pantoprazol-clearance og alder eller vekt. AUC og distribusjonsvolum var i samsvar med data fra voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

I toårige karsinogenisitetstudier hos rotte ble det funnet neuroendokrine neoplasmer. I tillegg ble det funnet plateepitel-papillomer i rotte-formager. Mekanismen som fører til dannelsen av ventrikelkarsinoider ved bruk av substituerte benzimidazoler har vært nøye studert, og det kan konkluderes at dette er en sekundær reaksjon på de massive forhøyede serumgastrinnivåene som oppstår hos rotten i løpet av kronisk høydosebehandling. I toårsstudier i gnagere ble det observert et økt antall levertumorer hos rotte og hunn-mus, og dette skyldes trolig at pantoprazol brytes raskt ned i leveren.

En svak økning i neoplastiske endringer i tyreoida ble observert i den gruppen med rotter som fikk den høyeste dosen (200 mg/kg). Forekomsten av disse neoplasmene assosieres med pantoprazolinduserte endringer i nedbrytningen av tyroksin i rotteleveren. Siden terapeutisk dose hos mennesker er lav, forventes ingen bivirkninger i tyreoida.

I en peri-postnatal reproduksjonsstudie hos rotter designet for å undersøke beinutvikling, ble det observert tegn på toksisitet hos avkom (mortalitet, lavere gjennomsnittlig kroppsvekt, lavere

gjennomsnittlig økning av kroppsvekt og redusert beinvekst) ved eksponeringer (C_{max}) som var omtrent 2 ganger høyere enn klinisk eksponering hos mennesker. Ved slutten av restitusjonsfasen var beinparametere like på tvers av gruppene, og kroppsvekt hadde også en reverserende tendens etter en legemiddelfri restitusjonsperiode. Den økte mortaliteten er bare rapportert hos rotteunger som fortsatt dier (opptil 21 dager gamle), noe som er estimert å tilsvare barn opp til 2 års alder. Det er usikkert hvilken relevans dette funnet har for den pediatriske populasjonen. I en tidligere peri-postnatal studie med noe lavere doser hos rotter, ble det ikke observert noen bivirkninger ved en dose på 3 mg/kg, sammenlignet med en lav dose på 5 mg/per kg i denne studien.

Undersøkelser ga ingen bevis på nedsatt fertilitet eller teratogene effekter.

Hos rotte er det observert økt placentapermeabilitet ved slutten av drektighetsperioden. Dette ga økt pantoprazolkonsentrasjon hos avkommet like før fødselen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumedetat
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 2 år.

Etter rekonstituering, eller rekonstituering og fortynning, er oppløsningen vist å være kjemisk og fysisk stabil i 12 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen benyttes umiddelbart. Brukeren er ansvarlig for lagringstid og lagringsforhold om oppløsningen ikke benyttes umiddelbart etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hetteglasset skal oppbevares i ytteremballasjen for å beskyttes mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml klare hetteglass (type I) med aluminiumshette og grå gummipropp som inneholder 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser med 1 hetteglass og flerpakninger med 5 (5 pakninger á 1) hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Sykehuspakninger: 1 hetteglass, hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Sykehus flerpakninger: 5 (5 pakninger á 1) hetteglass, 10 (10 pakninger á 1) hetteglass og 20 (20 pakninger á 1) hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

En bruksferdig oppløsning lages ved å injisere 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i et hetteglass med pulver. Etter rekonstituering har oppløsningen en klar, gulaktig farge. Oppløsningen kan administreres direkte eller etter blanding med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske. Glass- eller plastbeholdere skal brukes til fortynning.

Etter rekonstituering, eller rekonstituering og fortynning, er oppløsningen kjemisk og fysisk stabilt i 12 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet benyttes umiddelbart.

Somac skal ikke tilberedes eller blandes med andre væsker enn de som er nevnt.

Legemidlet skal administreres intravenøst i løpet av 2 - 15 minutter.

Innholdet i hetteglassene er kun til engangsbruk. Produktrester i hetteglasset eller oppløsning som har endret utseende (f.eks. uklar løsning eller utfelling) bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Takeda AS
Postboks 205
1372 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

98-6256

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.10.2001

10. OPPDATERINGSDATO

24.05.2023

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no