

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pantoprazol SUN 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Intravenøs administrasjon av Pantoprazol SUN anbefales kun dersom oral administrasjon ikke er egnet. Data for intravenøs bruk i opp til 7 dager er tilgjengelig. Så snart oral behandling er mulig, skal derfor behandlingen med Pantoprazol SUN i.v. avsluttes og erstattes med pantoprazol p.o.

Anbefalt dose

Ventrikkel- og duodenalsår, refluksøsofagitt

Anbefalt intravenøs dose er ett hetteglass med Pantoprazol SUN (40 mg pantoprazol) per dag.

Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon

For langtidsbehandling av Zollinger-Ellisons syndrom og andre tilstander med patologisk høy syresekresjon skal pasienter starte behandlingen med en daglig dose på 80 mg Pantoprazol SUN. Deretter kan dosen titreres opp eller ned etter behov ved hjelp av målinger av gastrisk syresekresjon som rettleiding. Med doser på over 80 mg daglig bør dosen deles opp og gis to ganger om dagen. En midlertidig økning av dosen på over 160 mg pantoprazol er mulig, men den bør ikke bli opprettholdt for lengre enn det som kreves for å oppnå tilstrekkelig syrekontroll.

I tilfeller der det er nødvendig med hurtig syrekontroll, er en startdose på 2 x 80 mg Pantoprazol SUN nok til å sørge for en nedgang i syreproduksjonen til målområdet (<10 mEq/t) innen én time hos de fleste pasienter.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pantoprazol SUN hos barn under 18 år er ikke fastslått. Det anbefales derfor ikke å bruke Pantoprazol SUN hos pasienter som er under 18 år gamle.

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt leverfunksjon

En daglig dose på 20 mg pantoprazol (et halvt hetteglass på 40 mg pantoprazol) skal ikke overskrides hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet må administreres av helsepersonell og under egnet medisinsk overvåkning. En klargjort løsning tilberedes i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Den tilberedte løsningen kan administreres direkte eller etter å ha blitt blandet med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 55 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen skal brukes innen 12 timer etter tilberedning.

Legemidlet skal administreres intravenøst over 2 - 15 minutter.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

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. Dersom det forekommer alarmerende symptomer (f.eks. betydelig utilsiktet vekttap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, blodig oppkast, anemi eller blodig avføring), og hvis magesår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes.

Ytterligere undersøkelser skal vurderes dersom symptomene fortsetter til tross for adekvat behandling.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal leverenzymene overvåkes under behandling. Dersom det skulle forekomme en økning av leverenzymene, skal behandling 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 Pantoprazol SUN kan føre til en noe økt risiko for gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier som *salmonella* og *campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesemi

Det har sjelden blitt rapportert alvorlig hypomagnesemi hos pasienter som er blitt behandlet med protonpumpehemmere (PPIs) som pantoprazol i minst 3 måneder, og i de fleste tilfellene i ett år. Alvorlige manifestasjoner av magnesiummangel, som fatigue, kramper, delirium, krampetrekninger, svimmelhet og ventrikulær arytmi, kan forekomme, men de kan komme gradvis og kan lett 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 skal vurdere å måle magnesiumnivåene før PPI-behandling startes og periodisk under behandling hos pasienter som forventes å gjennomgå forlenget behandling eller som tar PPI-er sammen med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika).

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

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

Beinfrakturer

Protonpumpehemmere kan, spesielt dersom de blir brukt i høye doser og over lang tid (>1 år), gi en beskjeden økning av risikoen for hofte-, håndledds- og ryggradsbrudd, hovedsakelig hos eldre eller i tilfeller der det finnes andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier anslår at protonpumpehemmere kan øke den totale risikoen for bruddskader med 10-40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose skal pleies i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer og de skal ha et tilstrekkelig inntak av D-vitamin og kalsium.

Forstyrrelse av laboratorietester

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimale daglige dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler med pH-avhengig absorpsjonsfarmakokinetikk

På grunn av en betydelig og langvarig hemming av magesyresekresjon kan pantoprazol påvirkeabsorpsjonen av andre legemidler hvor gastrisk pH er en avgjørende faktor for oral biotilgjengelighet, f.eks., noen fungicider av azoltypen som ketokonazol, itraconazol, posakonazol og andre medisiner 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 som uunngåelig, anbefales nøye klinisk overvåking (f.eks. virusbelastning). En daglig dose på 20 mg pantoprazol skal ikke overskrides. Det kan være nødvendig å justere dosen av HIV-proteasehemmer.

Antikoagulanter med kumarin (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-enzymsystemet. Hovedmetabolismen skjer ved demetylering av CYP2C19 og andre metabolske veier inkluderer oksidering av CYP3A4.

Interaksjonsstudier med legemidler som også metaboliseres via disse veiene, som karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin, samt et oralt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel og etinyløstradiol, påviste ikke noen klinisk signifikante interaksjoner.

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

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

Det var ingen interaksjon med samtidig administrerte antasider.

Interaksjonsstudier har også blitt utført ved å administrere pantoprazol samtidig med respektive antibiotika (klaritromysin, metronidazol, amoksisillin). Ingen klinisk signifikante interaksjoner ble påvist.

Legemidler som hemmer eller induserer CYP2C19

Hemmere av CYP2C19, som fluvoksamin, kan øke systemisk eksponering av pantoprazol. Dosereduksjon bør vurderes hos pasienter på langtidsbehandling med høye doser av pantoprazol, eller hos 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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data for gravide kvinner (mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet av pantoprazol. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Pantoprazol SUN under graviditet.

Amming

Dyrestudier har vist at pantoprazol utskilles i morsmelk. 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. Av den grunn må en avgjørelse tas om amming skal fortsettes/avsluttes, eller om behandlingen med Pantoprazol SUN skal fortsettes/avsluttes, tatt i betraktning barnets fordeler ved amming og kvinnens fordeler ved behandlingen med Pantoprazol SUN.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen tegn på nedsatt fertilitet etter bruk av pantoprazol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller betjene 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). Hvis dette forekommer, skal ikke pasienter kjøre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Omtrent 5 % av pasientene kan forvente å oppleve bivirkninger.

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

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Det er ikke mulig å nedtegne noen bivirkningsfrekvens for noen bivirkninger som er blitt rapportert fra erfaringer etter markedsføring, og derfor nevnes de i «ikke kjent»-frekvensen.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Hyppighet Organklassesy- tem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Agranulocytose	Trombocytopeni; Leukopeni, pancytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet (inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hyperlipidemi og lipidøkninger (triglyserider, kolesterol); Vektendringer		Hyponatremi Hypomagnesemi. (pkt. 4.4) Hypokalsemi ⁽¹⁾ Hypokalemi ⁽¹⁾
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyrrelser	Depresjon (og alle forverring)	Desorientering (og alle forverring)	Hallusinasjoner; Forvirring (spesielt hos predisponerte pasienter, samt forverring av disse symptomene hvis de allerede finnes)
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet	Smaksforstyrrelser		Parestesi
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser/uklart syn		
Gastrointestinale sykdommer	<u>Kjertelpolypper i ventrikkele</u>	Diaré; Kvalme / oppkast;			Mikroskopisk kolitt

	<u>n (benigne)</u>	Abdominal distensjon og oppblåsthet; Forstoppelse; Munntørhet; Abdominal smerte og ubehag			
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverenzymmer (transaminaser, gamma-GT)	Forhøyet bilirubin		Hepatocellulær skade; Gulsott; Hepatocellulær svikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett/eksantern/erupsjon; Pruritus	Urtikaria; Angioødem		Stevens-Johnsonsyndrom; Lyells syndrom Erythema multiforme; Fotosensitivitet; Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Fraktur i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)	Artralgi; Myalgi		Muskelspasmer ⁽²⁾
Sykdommer i nyre og urinveier					Tubulointerstitiell nefritt (TTN) (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tromboflebitt på administrasjonsstedet	Asteni, fatigue og ubehag	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 på opptil 240 mg, administrert intravenøst over 2 minutter, ble godt tolerert. Pantoprazol er svært proteinbundet, og er ikke lett å dialysere.

Hvis det skulle forekomme overdose med kliniske tegn på forgiftning, kan det ikke anbefales noen spesifikk behandling annet enn symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protonpumpehemmere, ATC-kode: A02BC02

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er en substituert benzimidazol som hemmer sekresjon av magesyre med spesifikk blokkering på parietalcellenes protonpumper.

Pantoprazol omdannes til sin aktive form i det sure miljøet i parietalcellene hvor det hemmer H^+ , K^+ -ATPase-enzymet, dvs. det endelige stadiet i produksjonen av saltsyre i ventrikkelen. Hemmingen er doseavhengig og påvirker både basal og stimulert syresekresjon. De fleste pasienter vil oppnå symptomfrihet innen 2 uker. Behandling med pantoprazol reduserer, som med andre protonpumpehemmere og H_2 -reseptorhemmere, surheten i magen og øker dermed gastrin proporsjonalt med syrereduksjonen. Økningen av gastrin kan reverseres. Siden pantoprazol binder seg til enzymet distalt til cellereseptornivået, kan det hemme saltsyresekresjon uavhengig av stimulering av andre substanser (acetylkolin, histamin, gastrin). Effekten er den samme enten produktet blir gitt oralt eller intravenøst.

Farmakodynamiske effekter

Pantoprazol øker gastrinverdiene hos fastende pasienter. Ved korttidsbehandling vil de i de fleste tilfellene ikke overskride den øvre grensen av normalen. Ved langtidsbehandling vil gastrinnivåene fordobles i de fleste tilfellene. En overdreven økning forekommer derimot bare i enkelte tilfeller. Som et resultat er det observert en mild til moderat økning i antall spesifikke endokrinceller (ECL) i magen til enkelte tilfeller ved langtidsbehandling (enkel eller adenomatoid hyperplasi). I henhold til studiene som er blitt utført hittil, har imidlertid ikke dannelsen av karsinoide forstadier (atypisk hyperplasi) eller gastriske karsinoider som ble funnet ved eksperimenter med dyr (se pkt. 5.3), blitt observert hos mennesker.

I henhold til resultater fra dyrestudier kan en påvirkning på endokrine parametere for tyroidea av en langtidsbehandling med pantoprazol som varer i over ett år, ikke fullstendig avskrives.

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. I et doseringsområde på 10 til 80 mg er plasmakinetikken til pantoprazol lineær etter både oral og intravenøs administrasjon.

Distribusjon

Pantoprazols serumproteinbinding er omtrent 98 %. Distribusjonsvolumet er omtrent 0,15 l/kg.

Biotransformasjon

Substansen metaboliseres nesten utelukkende i leveren. Hovedmetabolismen skjer ved demetylering av CYP2C19 med påfølgende konjugering av sulfat, andre metabolske veier inkluderer oksidering av CYP3A4. Terminal halveringstid er på omtrent 1 time og clearance er på omtrent 0,1 l/t/kg. Det var hos noen tilfeller en forsinket eliminasjon. På grunn av den spesifikke bindingen av pantoprazol til parietalcellens protonpumper samsvarer ikke eliminasjonshalveringstiden med den mye lengre virkningstiden (hemming av syresekresjon).

Eliminasjon

Renal utskillelse er den største eliminasjonsveien (omtrent 80 %) for pantoprazolens metabolitter, resten skilles ut 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")

Omkring 3 % av Europas befolkning mangler et fungerende CYP2C19-enzym og disse kalles langsomme omsettere («poor metabolisers», PM). Hos disse katalyseres sannsynligvis metabolismen av pantoprazol av CYP3A4. Etter en enkeltdose på 40 mg pantoprazol var gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) omkring 6 ganger høyere hos PM enn hos personer med velfungerende CYP2C19-enzym (raske omsettere, «extensive metabolisers»). Gjennomsnittlig peak plasmakonsentrasjoner ble økt med omtrent 60 %. Disse funnene har ingen innvirkning på doseringen av pantoprazol.

Nedsatt nyrefunksjon

Det anbefales ikke dosereduksjon når pantoprazol administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert dialysepasienter). Som hos friske personer er pantoprazols halveringstid kort. Kun svært små pantoprazolmengder dialyseres. Selv om hovedmetabolitten har en moderat forlenget halveringstid (2-3 timer), er utskillelsen rask og dermed forekommer ikke akkumulering.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med leverchirrhose (klasse A og B i følge Child) er halveringstiden økt til mellom 7 og 9 timer og AUC-verdien er økt med en faktor på 5-7, men maksimal serumkonsentrasjon er bare lett økt med en faktor på 1,5 sammenlignet med friske personer.

Eldre

En lett økning av AUC og C_{max} hos eldre forsøkspersoner sammenlignet med yngre personer er heller ikke klinisk relevant.

Pediatrisk populasjon

Etter administrering av intravenøse enkeltdoser på 0,8 eller 1,6 mg/kg pantoprazol til barn mellom 2 og 16 år, var det ingen betydelig sammenheng mellom pantoprazolklarering og alder eller vekt. AUC og distribusjonsvolum samsvarte med dataene for 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.

En toårig karsinogenitetsstudie med rotter viste nevroendokrine neoplasmer. Det ble også funnet plateepitelpapillomer i formagen til rotter. Mekanismen som fører til dannelsen av ventrikkelskarsinoider på grunn av substituerte benzimidazoler, er nøyte undersøkt, og konklusjonen er at det er en sekundær reaksjon på de kraftig forhøyede serumnivåene av gastrin som forekommer i rotter under kronisk høydosebehandling.

I de toårige gnagerstudiene ble det observert økt antall levertumorer hos rotter og hunnmus, noe som blir tolket som en følge av pantoprazolens raske metabolisme i leveren.

En liten økning av neoplastiske forandringer i skjoldbruskkjertelen ble observert i den gruppen med rotter som fikk den høyeste dosen (200 mg/kg). Forekomsten av disse neoplasmene er forbundet med pantoprazolinduserte endringer i nedbrytningen av tyroksin i rotteleveren. Siden behandlingsdosen hos mennesker er lav, forventes ingen bivirkninger i tyroidea.

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 pediatrike 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.

I reproduksjonsstudier med dyr er det observert tegn på en viss grad av føtotoksitet ved doser på over 5 mg/kg.

Undersøkelser har ikke gitt noen bevis for nedsatt fertilitet eller teratogene effekter.

Placentapermeabilitet ble undersøkt hos rotter og det ble påvist en økning sent i drektighetsperioden. Dette resulterte i en pantoprazoløkning hos fosteret rett før fødsel.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering, eller rekonstituering og fortynning, har den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten vist seg å kunne bevares i 12 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning og fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon, bør produktet brukes umiddelbart.

Brukeren er ansvarlig for lagringstid og lagringsforhold om oppløsningen ikke benyttes umiddelbart etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml gjennomsiktig rørformede hetteglass av type I-glass med grå propp av brombutylgummi og forseglet med et rødt "flip-off" avtrekkbart aluminiumslokk.

Pantoprazol SUN 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, leveres i pakker som inneholder 1, 5, 10 eller 50 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

En klargjort løsning tilberedes ved å injisere 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning inn i hetteglasset som inneholder pulveret. Etter rekonstituering er produktet en klar, fargeløs oppløsning uten partikler. Denne oppløsningen kan administreres direkte eller etter å ha blitt blandet med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 55 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Beholdere av glass eller plast bør benyttes ved fortynning.

Pantoprazol SUN skal ikke tilberedes eller blandes med noen andre løsninger enn de som er nevnt.

Medisinen skal administreres intravenøst over 2-15 minutter.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

14-10291

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. januar 2015

Dato for siste fornyelse: 01. juli 2015

10. OPPDATERINGSDATO

12.05.2023