

26. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pantoprazol ”SUN”, pulver til injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29443

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazol ”SUN”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt til hvidligt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* gastroøsofageal refluks
* mavesår og sår på tolvfingertarmen
* Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske hypersekretoriske tilstande.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Intravenøs administration af Pantoprazol ”SUN” anbefales kun, hvis oral administration ikke er hensigtsmæssig. Der findes data på intravenøs anvendelse i op til 7 dage. Derfor bør behandlingen med Pantoprazol ”SUN” i.v. seponeres, så snart oral behandling er muligt, og erstattes med 40 mg oral pantoprazol.

*Anbefalede dosis*

Mavesår og sår på tolvfingertarmen, gastroøsofageal refluks

Den anbefalede intravenøse dosis er et hætteglas Pantoprazol ”SUN” (40 mg pantoprazol) daglig.

Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske hypersekretoriske tilstande

Til langtidsbehandling af Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologisk hypersekretoriske tilstande bør patienten begynde behandlingen med en daglig dosis på 80 mg Pantoprazol ”SUN”. Herefter kan dosis titreres op eller ned vejledt af målinger af mavesyresekretionen. Daglige doser over 80 mg skal deles og gives to gange daglig. En midlertidig forhøjelse af dosis til over 160 mg pantoprazol er mulig, men bør ikke opretholdes længere end nødvendigt for opnåelse af passende syrekontrol.

I tilfælde, hvor hurtig syrekontrol er påkrævet, er en startdosis på 2 x 80 mg Pantoprazol ”SUN” 40 mg tilstrækkelig til at opnå en reduktion af syresekretionen til målintervallet (<10 mEq/time) inden for én time hos de fleste patienter.

*Specielle populationer*

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten af Pantoprazol ”SUN” er ikke kendt i børn under 18 år. Pantoprazol ”SUN” bør derfor ikke anvendes til patienter under 18 år.

Nuværende tilgængelige data er beskrevet under punkt 5.2, men ingen anbefaling omkring dosering kan foretages.

*Leverinsufficiens*

En daglig dosis på 20 mg pantoprazol (halvdelen af et hætteglas med 40 mg pantoprazol) bør ikke overskrides til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Administration*

Dette lægemiddel skal administreres af sundhedspersonale og under passende lægelig supervision.

En brugsklar opløsning klargøres ved hjælp af 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den klargjorte opløsning kan enten administreres direkte eller efter yderligere blanding med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glukose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Efter klargøring skal opløsningen anvendes inden for 12 timer.

Lægemidlet skal administreres intravenøst over 2-15 minutter.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Gastrisk malignitet*

Symptomatisk reaktion på pantoprazol kan maskere symptomerne på gastrisk malignitet og kan forsinke en diagnose. Hvis der ses et eller flere alarmsymptomer (f.eks. signifikant utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysphagi, hæmatemesis, anæmi eller melæna) og hvis der er mistanke om eller kendt mavesår, skal en ondartet sygdom udelukkes.

Ved persisterende symptomer på trods af adækvat behandling bør yderligere undersøgelser overvejes.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion skal leverenzymer monitoreres under behandlingen. Hvis dine leverenzymtal stiger, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

*Samtidig behandling med HIV protease-hæmmere*

Samtidig administration af HIV protease-hæmmere, hvis absorption er afhængig af intragastrisk pH-afhængig (som atazanavir) og pantoprazol, frarådes grundet en signifikant reduktion af biotilgængelighed af HIV protease-hæmmere (se punkt 4.5)

*Gastrointestinale infektioner forårsaget af bakterier*

Behandling med Pantoprazol ”SUN” kan give en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner forårsaget af bakterier som f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter* eller *C. difficile*.

*Hypomagnesiæmi*

Svær hypomagnesiæmi er sjældent blevet rapporteret hos patienter, der har været i behandling med protonpumpehæmmere (PPI'er) som pantoprazol i mindst tre måneder, og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi såsom træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi, kan forekomme, men kan begynde snigende og derfor overses. Hypomagnesiæmi kan føre til hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi (se pkt.4.8). Tilstanden (og hypomagnesiæmi-associeret hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi) forbedres hos de fleste patienter efter magnesiumerstatning og seponering af PPI.

Hos patienter, som forventes at være i langtidsbehandling, eller som tager PPI'er sammen med digoxin eller lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika), bør det overvejes at måle magnesiumniveauet inden PPI-behandlingen påbegyndes og regelmæssigt i løbet af behandlingen.

*Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)*

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis sådanne hudreaktioner optræder, navnlig på hudområder udsat for sol, og er ledsaget af artralgi, bør patienten straks søge læge, og lægen bør overveje at seponere pantoprazol. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

*Knoglefrakturer*

Protonpumpehæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer beskedent, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer, især hvis de anvendes i høje doser og over lange behandlingsperioder (>1 år). Observationsstudier antyder, at protonpumpehæmmere kan øge den overordnede risiko for fraktur med 10-40 %. Noget af denne øgning kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i henhold til gældende kliniske retningslinjer og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

*Interferens med laboratorieprøver*

Forhøjet chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør pantoprazol seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis indholdet af CgA og gastrin ikke er returneret til referenceområdet ved den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. maksimal daglig dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Lægemidler med pH-afhængig absorptionspharmakokinetik*

På grund af den markante og langtidsvirkende hæmning af mavesyresekretionen, kan pantoprazol interfere med absorptionen af lægemidler, hvor den orale biotilgængelighed er gastrisk pH-afhængig, f.eks. nogle azol-antimykotika som ketoconazol, itraconazol, posaconazol og anden medicin som erlotinib.

*HIV protease-hæmmere*

Samtidig administration af HIV protease-hæmmere, hvis absorption er afhængig af intragastrisk pH (som atazanavir) og pantoprazol, frarådes grundet en signifikant reduktion i biotilgængeligheden (se punkt 4.4).

Hvis kombinationen af HIV protease-hæmmere med en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales tæt klinisk monitorering (f.eks. virusbelastning). En daglig pantoprazol dosis på 20 mg bør ikke overskrides. Det kan være nødvendigt at justere dosis af HIV protease-hæmmeren.

*Kumarinantikoagulantia (phenprocoumon eller warfarin)*

Samtidig administration af pantoprazol med warfarin eller phenprocoumon påvirkede ikke pharmakokinetikken af warfarin, phenprocoumon eller INR. Der har dog været rapporter om øget INR og protrombintid hos patienter, der modtog PPI og warfarin eller phenprocoumon samtidigt. Stigninger i INR og protrombintid kan føre til unormal blødning, og endda død. Hos patienter, der behandles med pantoprazol og warfarin eller phenprocoumon kan det være nødvendigt at overvåge for stigninger i INR og protrombintid.

*Methotrexat*

Der har været rapporter om, at samtidig brug af en høj dosis methotrexat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehæmmere kan hæve methotrexatniveauerne hos nogle patienter. Derfor bør midlertidig seponering af pantoprazol overvejes, når der anvendes højde doser methotrexat, f.eks. mod cancer og psoriasis.

*Andre interaktionsforsøg*

Pantoprazol metaboliseres i leveren via cytokrom P450-enzymsystemet. Den vigtigste metaboliseringsvej er demethylering via CYP2C19 og andre metaboliseringsveje herunder oxidation via CYP3A4.

Interaktionsforsøg med andre lægemidler, som metaboliseres af det samme enzymsystem, såsom f.eks. carbamazepin, diazepam, glibenclamid, nifedipin og et oralt kontraceptivum indeholdende levonorgestrel og ethinylestradiol viste ikke klinisk signifikante interaktioner.

En interaktion mellem pantoprazol og andre lægemidler eller forbindelser, der metaboliseres af det samme enzymsystem, kan ikke udelukkes.

Resultaterne fra en række interaktionsforsøg viser, at pantoprazol ikke påvirker metaboliseringen af aktive stoffer, som metaboliseres via CYP1A2 (som f.eks. koffein, theofyllin), CYP2C9 (som f.eks. piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (som f.eks. metoprolol), CYP2E1 (som f.eks. ethanol) og heller ikke interfererer med p-glycoproteinrelateret absorption af digoxin.

Der var ingen interaktion med samtidigt administrerede antacida.

Der er også udført interaktionsstudier med samtidig administration af pantoprazol og de respektive antibiotika (clarithromycin, metronidazol, amoxicillin). Der er ikke fundet klinisk relevante interaktioner.

*Lægemidler der hæmmer eller inducerer CYP2C19*

Hæmmere af CYP2C19 såsom fluvoxamin kan øge den systemiske eksponering af pantoprazol. En reduktion af dosis kan overvejes til patienter, der er i langvarig behandling med høje doser af pantoprazol, eller har nedsat leverfunktion.

Enzyminducere, der påvirker CYP2C19 og CYP3A4, såsom rifampicin og prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) kan reducere plasmakoncentrationerne af PPI, der metaboliseres via disse enzymsystemer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En moderat mængde data om gravide kvinder (mellem 300-1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal / neonatal toksicitet af pantoprazol. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som sikkerhedsforanstaltning, er det at foretrække at undgå brug af Pantoprazol ”SUN” under graviditet.

Amning

Dyreforsøg har vist, at pantoprazol udskilles i brystmælk. Det er uvist, om pantoprazol udskilles i human modermælk, men det er rapporteret. En risiko for nyfødte / spædbørn kan ikke udelukkes. Beslutningen om enten at fortsætte/afslutte amning eller at fortsætte/afslutte behandling med Pantoprazol ”SUN” skal træffes under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene for kvinden ved behandling med Pantoprazol ”SUN”.

Fertilitet

Der er ikke nogen rapporter om nedsat fertilitet efter administration af pantoprazol i dyreforsøg.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Pantoprazol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme bivirkninger som svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Hvis dette sker for dig, må du ikke køre eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Det kan forventes at cirka 5 % af patienterne oplever bivirkninger.

I nedenstående skema er de bivirkninger, der er rapporteret ved brug af pantoprazol, ordnet efter følgende hyppighedsklassifikation:

Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100 til <1/10); Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

For alle de bivirkninger, der er rapporteret fra erfaringen efter markedsføringen, er det ikke muligt at angive en bivirkningshyppighed, og derfor er hyppigheden for disse anført som ”ikke kendt”.

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed.

Skema 1. Bivirkninger ved pantoprazol i kliniske studier og efter markedsføringen

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppig­hed**  **System**  **Organ**  **Klasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Blod og lymfesys­tem |  |  | Agranulocytose | Trombocyto­peni,  Leukopeni, pancytopeni |  |
| Immun­sys­temet |  |  | Hypersensitivitet (inklusive anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk chok) |  |  |
| Metabo­lis­me og ernæring |  |  | Hyperlipidæmi og forhøjede lipider (triglycerider, cholesterol), ændring i kropsvægt |  | Hyponatriæmi,  Hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4)  Hypokalcæmi1)  Hypokalæmi1) |
| Psykiske forstyrrel­ser |  | Søvnforstyrrelser | Depression (og forværring af allerede eksisterende symptomer) | Desoriente­ring (og forværring af allerede eksisterende symptomer) | Hallucinationer, forvirring (især hos prædisponerede patienter, samt forværring af allerede eksisterende symptomer) |
| Nervesys­temet |  | Hovedpine,  Svimmelhed | Smagsforstyrrelser |  | Paræstesier |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrel­ser/  sløret syn |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Benigne gastriske polypper | Diaré,  Kvalme/opkastning, udspilet abdomen og oppustethed, obstipation, tørhed i munden, abdominale smerter og ubehag |  |  | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer (transaminaser, γ-GT) | Forhøjet bilirubin |  | Hepatocellulær skade, gulsot, leversvigt |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt/eksantem/eruptio­ner, pruritus | Urticaria, angioødem |  | Stevens-Johnson syndrom, Lyell syndrom,  Erythema multiforme, lysfølsomhed, subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4), lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Fraktur på hofte, håndled eller rygrad (se pkt. 4.4) | Artralgi, myalgi |  | Muskelkramper 2) |
| Nyrer og urinveje |  |  |  |  | Tubulointerstitiel nephritis (TIN) (med risiko for progression til nyresvigt) |
| Det reproduk­tive system og mammae |  |  | Gynækomasti |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på admini­strations­stedet | Trombofle­bit på injektions­stedet | Asteni, træthed og utilpashed | Forhøjet kropstempera­tur, perifert ødem |  |  |

1. Hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi kan være relateret til forekomsten af hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4)
2. Muskelkramper som konsekvens af elektrolytforstyrrelser

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen kendte symptomer på overdosering hos mennesker.

Systemisk eksponering med op til 240 mg administreret i.v. over 2 minutter er fundet veltolereret.

Da pantoprazol i vid udstrækning er proteinbundet, er det ikke let dialyserbart.

I tilfælde af overdosering med kliniske tegn på forgiftning, kan der ikke gives specifikke terapeutiske anbefalinger bortset fra symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Protonpumpehæmmere. ATC-kode: A02BC02.

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er en substitueret benzimidazol, som hæmmer sekretionen af mavesyre ved en specifik virkning på parietalcellernes protonpumper.

Pantoprazol omdannes til dets aktive form i det sure miljø i parietalcellerne, hvor det hæmmer H+, K+-ATPase enzymet, dvs. det sidste stadie i produktionen af saltsyre i maven. Hæmningen er dosis-afhængig og påvirker både på den basale og den stimulerede syresekretion. De fleste patienter vil opnå symptomfrihed inden for 2 uger. Som ved behandling med andre protonpumpehæmmere og H2-receptorhæmmere giver behandling med pantoprazol en reduceret surhedsgrad i maven og dermed en forøgelse af gastrin i forhold til reduktionen af surhedsgraden. Forøgelse af gastrin er reversibel. Da pantoprazol bindes til enzymet distalt i forhold til cellereceptorniveauet, kan det hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme enten produktet gives oralt eller intravenøst.

Farmakodynamisk virkning

Pantoprazol øger gastrinværdierne hos fastende patienter. Ved anvendelse i kort tid overskrider disse i de fleste tilfælde ikke den øverste grænse for normalområdet. Under langtidsbehandling fordobles gastrinværdierne i de fleste tilfælde. En overdreven forøgelse forekommer imidlertid kun i meget sjældne tilfælde. Som et resultat af dette ses der en svag til moderat forøgelse af antallet af specifikke endokrine (ECL) celler i maven hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (simpel til adenomatoid hyperplasi). Ifølge de forsøg, som er udført indtil nu, er dannelsen af carcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) eller ventrikelcarcinoider, som er fundet i dyreforsøg, imidlertid ikke set hos mennesker (se pkt. 5.3).

På baggrund af resultaterne fra dyreforsøg kan en påvirkning af skjoldbruskkirtlens endokrinologiske parametre ved langtidsbehandling over et år med pantoprazol ikke helt udelukkes.

Under behandling med sekretionshæmmende lægemidler stiger indholdet af gastrin i serum som reaktion på den nedsatte syresekretion. Også indholdet af CgA stiger på grund af den nedsatte gastriske aciditet. Det forhøjede indhold af CgA kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer.

Den foreliggende publicerede dokumentation antyder, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at eventuelle falskt forhøjede værdier af CgA i forbindelse med behandling med protonpumpehæmmere kan vende tilbage til referenceområdet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Almen farmakokinetik

De farmakokinetiske parametre er ens efter enkelt eller gentagen administration. Inden for dosisintervallet 10-80 mg er pantoprazols plasmakinetik lineær efter både oral og intravenøs administration.

Fordeling

Pantoprazols serumproteinbinding er ca. 98 %. Fordelingsvolumenet er på omkring 0,15 l/kg.

Biotransformation

Stoffet metaboliseres næsten udelukkende i leveren. Den vigtigste metaboliseringsvej er demethylering via CYP2C19 med efterfølgende sulfatkonjugation, andre metaboliserings­veje inkluderer oxidation via CYP3A4.

Elimination

Den terminale halveringstid er ca. 1 time, og clearance er ca. 0,1 l/t/kg. I enkelte tilfælde var udskillelsen forlænget. På grund af pantoprazols specifikke binding til protonpumperne i de parietale celler korrelerer elimineringshalveringstiden ikke med den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretionen).

Udskillelsen gennem nyrerne repræsenterer den vigtigste udskillelsesvej (omkring 80 %) for metabolitterne af pantoprazol, mens resten udskilles med fæces. Hovedmetabolitten i både serum og urin er desmethylpantoprazol, der er konjugeret til sulfat. Hovedmetabolitternes halveringstid (ca. 1,5 time) er ikke meget længere end pantoprazols.

Særlige populationer

*Langsomme omsættere*

Omkring 3 % af den europæiske befolkning mangler et funktionsdygtigt CYP2C19-enzym og kaldes langsomme omsættere. Hos disse personer katalyseres metaboliseringen af pantoprazol formodentlig hovedsageligt via CYP3A4. Efter administration af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol, var gennemsnitsarealet under plasmakoncentrations-tidskurven omkring 6 gange højere hos langsomme omsættere end hos personer med et funktionsdygtigt CYP2C19-enzym (hurtige omsættere). Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration blev øget med omkring 60 %. Disse fund har ingen betydning for doseringen af pantoprazol.

*Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisreduktion, når pantoprazol gives til patienter med nedsat nyrefunktion (inkl. dialysepatienter). Som hos raske forsøgspersoner, er pantoprazols halveringstid kort. Kun ganske små mængder pantoprazol er genstand for dialyse. Skønt hovedmetabolitten har en moderat forsinket halveringstid (2-3 timer), er udskillelsen stadig hurtig, og akkumulation finder således ikke sted.

*Nedsat leverfunktion*

Selvom halveringstiden hos patienter med levercirrhose (klasse A og B ifølge Child) øgedes til mellem 7 og 9 timer, og AUC værdierne steg med en faktor 5-7, steg den maksimale serumkoncentration kun let med en faktor 1,5 i forhold til raske forsøgspersoner.

*Ældre patienter*

En beskeden stigning i AUC og Cmax hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre har heller ingen klinisk betydning.

*Pædiatrisk population*

Efter administration af enkelte intravenøse doser på 0,8 eller 1,6 mg pantoprazol/kg legemsvægt til børn mellem 2 og 16 år var der ingen signifikant sammenhæng mellem pantoprazolclearance og alder eller vægt. AUC og volumenfordeling svarer til værdierne set hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

I de toårige karcinogenicitetsforsøg med rotter fandt man neuroendokrine neoplasmer. Desuden blev der fundet planocellulære papillomer i formaven på rotter. Den mekanisme, der fører til, at substituerede benzimidazoler giver ventrikelcancer, er undersøgt nøje, og konklusionen er, at ventrikelcancer er en sekundær reaktion til den kraftige forøgelse af serumgastrinniveauet hos rotter i kronisk højdosisbehandling. I de toårige forsøg med gnavere blev der observeret et øget antal levertumorer hos rotter og hos hunmus, hvilket blev tolket til at være en konsekvens af, at pantoprazol i udstrakt grad metaboliseres i leveren.

En beskeden forøgelse af neoplastiske forandringer i skjoldbruskkirtlen blev set i den gruppe rotter, der fik den højeste dosis (200 mg/kg). Forekomsten af disse neoplasmer hænger sammen med de pantoprazolinducerede forandringer i nedbrydningen af thyroxin i rotteleveren. Der forventes ingen skadelige virkninger på skjoldbruskkirtlen, da den terapeutiske dosis hos mennesker er lav.

I et peri‑postnatalt reproduktionsstudie med rotter, der var designet til at vurdere knogleudvikling, blev der observeret tegn på toksicitet hos afkommet (mortalitet, lavere gennemsnitlig legemsvægt, lavere gennemsnitlig øgning af legemsvægt og reduceret knoglevækst) ved eksponeringer (Cmax) på omtrent 2 gange den menneskelige kliniske eksponering. Ved udgangen af rekonvalescensperioden var knogleparametrene ens i alle grupper, og der var desuden en tendens mod reversabilitet for legemsvægt efter en rekonvalescensperiode uden lægemidler. Den øgede mortalitet er kun blevet rapporteret for rotteunger inden afvænning (op til 21 dage gamle), hvilket anslås at korrespondere med spædbørn op til 2 år. Relevansen af dette fund for den pædiatriske population er uklar. Et tidligere peri‑postnatalt studie med rotter, som fik lidt lavere doser, fandt ingen bivirkninger ved 3 mg/kg sammenlignet med en lav dosis på 5 mg/kg i dette studie.

I reproduktionsforsøg hos dyr blev der observeret tegn på embryotoksicitet ved doser over 5 mg/kg.

Undersøgelserne viste intet tegn på nedsat fertilitet eller teratogen effekt.

Passagen over placenta blev undersøgt hos rotter og blev fundet at stige, efterhånden som drægtigheden skred frem. Som en konsekvens heraf øgedes koncentrationen af pantoprazol i fosteret kort før fødslen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er det blevet vist, at opløsningen er fysisk og kemisk stabil i 12 timer ved 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme, medmindre den metode, der er anvendt ved åbning og fortynding, udelukker risiko for mikrobiel kontaminering.

Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er andre opbevaringstider og -betingelser brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml rørformede farveløse type I hætteglas med grå bromobutyl gummiprop og forseglet med et fliplåg aftageligt røde aluminiumslåg.

Pakninger med 1, 5, 10 eller 50 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

En brugsklar opløsning klargøres ved at injicere 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i hætteglasset med pulveret. Præparatet fremstår efter klargøringen som en klar, farveløs opløsning, fri for partikler. Denne opløsning kan administreres direkte eller efter yderligere blanding med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Der skal anvendes beholdere af glas eller plast til fortynding.

Pantoprazol ”SUN” må ikke klargøres eller blandes med andre solvenser end de nævnte.

Lægemidlet skal administreres intravenøst over 2-15 minutter.

Hætteglassets indhold er kun til engangsbrug. Resterende lægemiddel, som er tilbage i beholderen eller hvis udseende har ændret sig (f.eks. hvis det ser grumset ud, eller der forekommer præcipitation), skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

54724

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. januar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. januar 2024