

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Pantoprazol Oresund Pharma 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

#### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 1 mg dinatriumedetat.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass og er praktisk talt "natriumfritt".

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white pulver.

I en oppløsning som er rekonstituert i 10 mL natriumkloridoppløsning 9 mg/mL (0,9 %) er pH 9,0-11,0, og osmolaliteten er 260-330 mOsmol/L.

I en oppløsning som er rekonstituert med ytterligere 100 mL natriumkloridoppløsning 9 mg/mL (0,9 %) eller glukoseoppløsning 50 mg/mL (5 %) er pH henholdsvis 8,0 og 10,5.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

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

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

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

##### Anbefalt dosering

##### Ventrikel- og duodenalsår, refluksøsofagitt

Anbefalt intravenøs dose er et hetteglass Pantoprazol Oresund Pharma (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 Pantoprazol Oresund Pharma. 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 Pantoprazol Oresund Pharma tilstrekkelig for å gi en reduksjon av syreproduksjonen til målområdet (<10 mEq/time) innen en time hos de fleste pasienter.

### Spesielle populasjoner

#### Pediatrike pasienter

Erfaring med bruk hos barn er begrenset. Pantoprazol Oresund Pharma 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning er derfor ikke anbefalt brukt hos pasienter under 18 år inntil ytterligere data er tilgjengelig.

#### Nedsatt leverfunksjon

En daglig dose på 20 mg Pantoprazol Oresund Pharma (et halvt hetteglass 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 redusert nyrefunksjon.

#### Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

### Administrasjonsmåte

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

En bruksferdig oppløsning 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.

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**

#### Ved alarmsymptomer

Hvis det foreligger alarmsymptomer (for eksempel signifikant utilsiktet vekttap, gjentatt oppkast, dysfagi, hematemese, anemi eller melena) og ved mistanke om eller konstatert magesår, skal malignitet utelukkes, da behandling med pantoprazol kan lindre symptomene og forsinke diagnosen. Ytterligere undersøkelser skal vurderes hvis symptomene vedvarer til tross for adekvat behandling.

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør leverenzymerne overvåkes under behandling med pantoprazol. Behandlingen bør seponeres ved økning i leverenzymerne (se pkt. 4.2).

#### Samtidig bruk av atazanavir

Samtidig bruk av atazanavir og protonpumpehemmere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjonen av atazanavir og en protonpumpehemmer vurderes som uunngåelig, anbefales nøye klinisk monitorering (for eksempel virusmengde) i kombinasjon med økning i atazanavirdosen til 400 mg sammen med 100 mg ritonavir. En daglig dose på 20 mg pantoprazol bør ikke overskrides.

#### Gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier

Pantoprazol kan, som alle protonpumpehemmere (PPI-er), forventes å øke bakterieantallet som normalt finnes i øvre GI-traktus. Behandling med pantoprazol kan føre til noe økt risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella*, *Campylobacter* og *C. difficile*.

#### Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter behandlet med PPI 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. Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemien 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 beskjedne grad øke risikoen for fraktur i hofte, 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.

#### 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 atralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Pantoprazol Oresund Pharma bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Pantoprazols effekt på absorpsjonen av andre legemidler

På grunn av uttalt og langvarig hemming av magesyresekresjonen, kan pantoprazol redusere absorpsjonen av legemidler med biotilgjengelighet som er avhengig av magesyrens pH, f.eks. noen antifungale azolforbindelser som ketokonazol, itraconazol, posakonazol, og andre legemidler som erlotinib.

#### HIV-medikamenter (atazanavir)

Samtidig administrering av atazanavir eller andre HIV-medikamenter med pH-avhengig absorpsjon, og protonpumpehemmere, kan resultere i en vesentlig reduksjon av HIV-medikamentenes biotilgjengelighet og kan påvirke effekten av disse legemidlene. Samtidig administrering av atazanavir og protonpumpehemmere er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4.).

#### Kumarin-antikoagulanter (fenprokumon eller warfarin)

Det er ikke observert noen interaksjon ved samtidig administrering med fenprokumon eller warfarin i kliniske farmakokinetikkstudier, men etter markedsføring er noen få isolerte tilfeller av endret Internasjonal Normalisert Ratio (INR) observert under samtidig behandling. Hos pasienter som behandles med kumarin-antikoagulanter (f.eks. fenprokumon eller warfarin), er derfor overvåking av protrombintid/INR anbefalt etter innledet eller seponert bruk eller ved uregelmessig bruk av pantoprazol.

#### Metotreksat

Samtidig bruk av høy dose metotreksat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehemmere er rapportert å øke metotreksatnivåer hos noen pasienter. I tilfeller hvor høy dose metotreksat brukes, for eksempel 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-enzymene. Den viktigste metabolismeveien er demetylering via CYP2C19. Andre metabolisme veier omfatter oksidering via CYP3A4.

Under interaksjonsstudier med legemidler som metaboliseres via de samme enzymer, som karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin og perorale prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel og etinyløstradiol, ble det ikke påvist noen klinisk signifikante interaksjoner.

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

Det var ingen interaksjoner med samtidig administrerte antacida.

Det er også utført interaksjonsstudier med samtidig administrering av pantoprazol og forskjellige antibiotika (klaritromycin, metronidazol, amoxicillin). Ingen klinisk relevante interaksjoner ble funnet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av pantoprazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for mennesker er ukjent. Pantoprazol Oresund Pharma skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

#### Amming

Dyrestudier har vist at pantoprazol utskilles i morsmelk. Utskillelse i morsmelk hos kvinner er rapportert. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal fortsettes/avbrytes eller behandlingen med Pantoprazol Oresund Pharma skal fortsettes/avbrytes.

#### 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**

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. De hyppigst rapporterte bivirkningene er tromboflebitt ved injeksjonsstedet. Diaré og hodepine forekommer hos ca. 1 % av pasientene.

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 ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), 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 ”ikke kjent”.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

| <b>Frekvens</b><br><b>Organklassesytem</b>   | <b>Vanlige</b>                                     | <b>Mindre vanlige</b>                                                                                              | <b>Sjeldne</b>                                                                          | <b>Svært sjeldne</b>                       | <b>Ikke kjent</b>                                                                                                                            |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer       |                                                    |                                                                                                                    | Agranulocytose                                                                          | Trombocytopeni<br>Leukopeni<br>Pancytopeni |                                                                                                                                              |
| Forstyrrelser i immunsystemet                |                                                    |                                                                                                                    | Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk) |                                            |                                                                                                                                              |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer |                                                    |                                                                                                                    | Hyperlipdemi og lipidøkning (triglyserider, kolesterol)<br>Vektendring                  |                                            | Hyponatremi,<br>Hypomagnesemi (se pkt. 4.4)<br>Hypokalsemi <sup>(1)</sup><br>Hypokalemi                                                      |
| Psykiatriske lidelser                        |                                                    | Søvnforstyrrelser                                                                                                  | Depresjon (og alle forverring)                                                          | Desorientering (og alle forverring)        | Hallusinasjoner<br>Forvirring (særlig hos predisponerte pasienter, i tillegg til forverring av symptomer ved allerede foreliggende tilstand) |
| Nevrologiske sykdommer                       |                                                    | Hodepine<br>Svimmelhet                                                                                             | Smaksforstyrrelser                                                                      |                                            | Parestesi                                                                                                                                    |
| Øyesykdommer                                 |                                                    |                                                                                                                    | Synsforstyrrelser/<br>tåkesyn                                                           |                                            |                                                                                                                                              |
| Gastrointestinale sykdommer                  | Kjertelpolyp<br>per i<br>ventrikkelen<br>(benigne) | Diaré<br>Kvalme/opp-kast<br>Utvidet og oppblåst mage<br>Forstoppelse<br>Munntørrehet<br>Abdominal smerte og ubehag |                                                                                         |                                            | Mikroskopisk kolitt                                                                                                                          |
| Sykdommer i lever og galleveier              |                                                    | Forhøyede leverenzym<br>(transami-naser, $\gamma$ -GT)                                                             | Økning av bilirubin                                                                     |                                            | Hepatocellulær skade<br>Gulsott<br>Hepatocellulær svikt                                                                                      |

|                                                           |                                   |                                                   |                                       |  |                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hud- og underhudssykdommer                                |                                   | Utslett/<br>eksantem/<br>erupsjon<br>Pruritus     | Urtikaria<br>Angioødem                |  | <i>Stevens- Johnsons syndrom</i><br><i>Lyells syndrom</i><br>Erythema multiforme<br>Foto- sensitivitet<br>Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4). |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 |                                   | Hofte-, håndledds- og ryggradsbrudd (se pkt. 4.4) | Artralgi<br>Myalgi                    |  | Muskelspasmer <sup>(2)</sup>                                                                                                                                |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             |                                   |                                                   |                                       |  | Interstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)                                                                                                  |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                |                                   |                                                   | Gynekomasti                           |  |                                                                                                                                                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Tromboflebitt på injeksjonsstedet | Asteni<br>Fatigue og ubehag                       | Økt kroppstemperatur<br>Perifert ødem |  |                                                                                                                                                             |

<sup>1</sup>. Hypokalsemi i forbindelse med hypomagnesemi

<sup>2</sup>. 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](http://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 Oresund Pharma 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 (acetylkolin, 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 dobles. 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.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Generell farmakokinetikk

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

### Distribusjon

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

### Eliminasjon

Substansen metaboliseres nesten utelukkende i leveren. 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 L/time/kg. Hos 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).

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 den toårige karsinogenisitsstudien hos rotte, ble det funnet neuroendokrine neoplasmer. I tillegg ble det funnet plateepitel-papillomer i rotte-formager. Mekanismen som fører til dannelse av ventrikkelskarsinoider 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 den toårige studien hos 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 reproduksjonsstudier ble det observert svak føtotoksisk effekt ved doser over 5 mg/kg.

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 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Dinatriumedetat.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er spesifisert under 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 6 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen benyttes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiologisk forurensning.

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

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevar hetteglas i yttreemballasjen og ikke rekonstituert.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av rekonstituert og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Dette legemidlet leveres i pakninger med 1 fargeløst hetteglass (type 1-glass) som er lukket med en klorobutylpropp og forseglet med en aluminiumshette og inneholder 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10 og 50 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser 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 6 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet benyttes umiddelbart.

Pantoprazol Oresund Pharma 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 oppløsning eller utfelling) bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Øresund Pharma ApS  
Dronningens Tværgade 9  
DK-1302 København K  
Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

15-10701

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

21.10.2016 / 16.08.2021

**10. OPPDATERINGSDATO**

03.02.2022