****

25. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

28975

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazol ”Accord”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt lyofiliseret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pantoprazol ”Accord” er indiceret til voksne til:

* Refluksøsofagitis.
* Ulcus ventriculi og ulcus duodeni.
* Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion.

**4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel skal administreres af en sundhedsperson og under passende medicinsk overvågning.

Pantoprazol bør kun indgives intravenøst, hvis oral anvendelse ikke er mulig. Der foreligger data om intravenøs anvendelse i op til 7 dage. Så snart oral anvendelse er mulig, skal den intravenøse behandling med Pantoprazol Accord derfor seponeres og erstattes med 40 mg pantoprazol per os.

Dosering

Ulcus ventriculi, ulcus duodeni og refluksøsofagitis

Den anbefalede intravenøse dosis er 1 hætteglas pantoprazol (40 mg) dagligt.

Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion

Ved langtidsbehandling af Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion bør behandlingen indledes med en daglig dosis på 80 mg pantoprazol. Derefter kan doseringen op- eller nedtitreres efter behov vejledt af en bestemmelse af mavesyresekretionen. Døgndoser over 80 mg bør deles og gives som to daglige administrationer. Doseringen kan midlertidigt øges til over 160 mg pantoprazol, men dette dosisniveau må ikke anvendes længere end nødvendigt for at opnå passende regulering af mavesyren.

Hvis der opstår behov for hurtig regulering af syreniveauet, vil en startdosis på 2 x 80 mg pantoprazol være tilstrækkelig til at nedsætte syreproduktionen til det ønskede niveau (<10 mEq/time) i løbet af en time hos de fleste patienter.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Den daglige dosis bør ikke overstige 20 mg pantoprazol (½ hætteglas med 40 mg pantoprazol) hos patienter, der lider af stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se punkt 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se punkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten af Pantoprazol Accord 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning er ikke kendt i børn under 18 år. Derfor bør Pantoprazol Accord ikke anvendes til patienter under 18 år.

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

Administration

Der tilberedes en brugsklar opløsning i 10 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Se pkt. 6.6 for vejledning i tilberedning. Den tilberedte opløsning kan administreres med det samme eller efter blanding med 100 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseinjektionsvæske 55 mg/ml (5 %) opløsning til injektion.

Efter tilberedning skal opløsningen anvendes i løbet af 12 timer.

Lægemidlet skal indgives intravenøst over 2-15 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne, se pkt. 6.6.

**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. I tilfælde af advarselstegn (f.eks. væsentligt utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysfagi, hæmatemese, anæmi eller melæna) samt ved mistænkt eller påvist ulcus ventriculi skal muligheden for malign sygdom udelukkes.

Hvis symptomerne trods adækvat behandling varer ved, bør yderligere udredning overvejes.

*Nedsat leverfunktion*

Leverenzymer bør monitoreres under behandlingen hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Hvis leverenzymerne 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).

*Bakterielle mave-tarm-infektioner*

Behandling med pantoprazol 40 mg kan føre til en lettere øget risiko for mave-tarm-infektioner, der skyldes bakterier, f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter* *eller C. difficile.*

Hypomagnesiæmi

Svær hypomagnesiæmi er i sjældne tilfælde blevet rapporteret hos patienter, der har været i behandling med protonpumpehæmmere som pantoprazol i mindst tre måneder, og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige tilfælde af hypomagnesiæmi som 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). Hos de fleste af disse patienter forbedredes hypomagnesiæmien (og hypomagnesiæmi-associeret hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi) efter erstatningsbehandling med magnesium og seponering af protonpumpehæmmeren.

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

*Knoglefrakturer*

Protonpumpehæmmere kan, især ved langtidsbehandling med høje doser (>1 år), i mindre grad øge risikoen for hofte, håndleds- og rygsøjlefrakturer hos især ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer. Observationsstudier indikerer, at protonpumpehæmmere kan øge den samlede risiko for frakturer med 10–40 %. En del af denne øgede risiko kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter i risikogruppen for osteoporose bør behandles efter gældende rekommandationer og sikre tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Svære kutane bivirkninger (SCARs)

Der har været indberetninger om svære kutane bivirkninger (SCARs), inklusive erythema multiforme, Stevens‑Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, i forbindelse med pantoprazol med hyppigheden ikke kendt (se pkt. 4.8).

Patienterne skal på ordinationstidspunktet informeres om tegn og symptomer samt overvåges tæt for hudreaktioner.

Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på disse reaktioner, skal pantoprazol straks seponeres og en alternativ behandling overvejes.

*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.

*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 Accord. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

*Pantoprazol Accord indeholder natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Lægemidler med pH-afhængig absorptionsfarmakokinetik

På grund af omfattende og langvarig hæmning af mavesyresekretionen kan pantoprazol interferere med absorptionen af lægemidler, hvis biotilgængelighed beror på pH-værdien i mavesækken. Det gælder f.eks. visse antimykotika af azoltypen såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol og andre lægemidler såsom 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.

Coumarin-antikoagulantia (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 interaktionsundersøgelser

Pantoprazol metaboliseres i vid udstrækning i leveren via cytochrom P450-enzymsystemet. Stoffet omdannes hovedsageligt ved CYP2C19-demethylering, og andre stofskifteprocesser omfatter CYP3A4-oxidering.

Interaktionsundersøgelser med lægemidler, der også omdannes ved disse processer, såsom carbamazepin, diazepam, glibenclamid, nifedipin og et oralt kontraceptivum, der indeholdt levonorgestrel og ethinylestradiol, viste ingen klinisk signifikante interaktioner.

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

Resultater fra en række interaktionsundersøgelser har vist, at pantoprazol ikke påvirker omsætningen af aktive stoffer, der metaboliseres af CYP1A2 (såsom koffein, theophyllin), CYP2C9 (såsom piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom ethanol), eller ikke interfererer med absorption af digoxin forbundet med p-glykoprotein.

Der er ikke konstateret interaktion med samtidigt administrerede antacida.

Der er også udført interaktionsundersøgelser, hvor pantoprazol blev anvendt samtidig med et af følgende antibiotika: clarithromycin, metronidazol, amoxicillin. Der sås ingen interaktioner af klinisk relevans.

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.

Interaktioner mellem lægemiddel og laboratorietest

Der har været indberetninger om falsk positive resultater i visse urinprøver for tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter, som fik pantoprazol. En alternativ metode bør overvejes til at bekræfte positive resultater.

**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 vist reproduktionstoksicitet (se punkt 5.3).

Som sikkerhedsforanstaltning, er det at foretrække at undgå brug af pantoprazol under graviditet.

Amning

Dyreforsøg har vist, at pantoprazol udskilles i modermælk. Der er utilstrækkelig information om pantoprazol udskilles i modermælk, men det er rapporteret. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Pantoprazol Accord skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke nogen rapporter om nedsat fertilitet efter administration af pantoprazol i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

**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 i form af svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). I tilfælde af påvirkning bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Ca. 5 % af patienterne kan forvente at få bivirkninger.

De bivirkninger, som er indberettet for pantoprazol, fremgår af tabellen nedenfor og er inddelt efter hyppighed som følger:

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 bivirkninger, som er indberettet for det markedsførte præparat, er det ikke muligt at angive hyppigheden, og de omtales derfor som “hyppighed ikke kendt”.

Inden for hver angivet hyppighedsgruppering anføres bivirkningerne i faldende sværhedsgrad.

Tabel 1. Bivirkninger med pantoprazol i kliniske forsøg og efter markedsføring

| **Hyppighed** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** |
| Blod og lymfesystem |  |  | Agranulocytose | Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed (inklusive anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock) |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Hyperlipidæmi og forhøjede lipider (triglycerider, kolesterol), vægtforandringer |  | Hyponatriæmi, hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4), hypokalcæmi(1), hypokaliæmi(1) |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnforstyr­relser | Depression (og forværring deraf) | Desorientering (og forværring deraf) | Hallucinationer, konfusion (især hos disponerede patienter, samt forværring af eksisterende symptomer) |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, svimmelhed | Smagsforstyrrelser |  | Paræstesi |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrelser/ uskarpt syn |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Benigne gastriske polypper | Diarré, kvalme/opkastning, udspiling og oppustethed af abdomen, obstipation, mundtørhed, abdominal­smerter og ubehag |  |  | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer (transaminaser, γ-GT) | Forhøjet bilirubin |  | Leverskader, gulsot, leversigt |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, eksantem, eruption, pruritus | Urticaria, angioødem |  | Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme, fotosensibilitet,  subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Fraktur i hofte, håndled eller rygsøjle (se pkt. 4.4) | Artralgi, myalgi |  | Muskelspasmer(2) |
| Nyrer og urinveje |  |  |  |  | Tubulointerstitial nephritis (med mulig progression til nyresvigt) |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Gynækomasti |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet | Trombo­flebitis ved injektions­stedet | Asteni, træthed og utilpashed | Forhøjet legemstemperatur, perifert ødem |  |  |

1. Hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi kan være relateret til forekomsten af hypomagnesiæmi
2. Muskelspasmer som konsekvens af elektrolytforstyrrelser

**Indberetning af mistænkte bivirkninger**

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer:

Der er ingen kendte symptomer på overdosering hos mennesker.

Systemisk eksponering for op til 240 mg intravenøst over 2 minutter var veltolereret.

Da pantoprazol bindes til protein i væsentlig grad, kan det ikke umiddelbart fjernes ved dialyse.

Behandling:

Det er ikke muligt at anbefale en specifik behandling i tilfælde af overdosering med kliniske tegn på forgiftning ud over symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Syrerelaterede sygdomme, protonpumpehæmmere,

ATC-kode: A02BC02.

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er et substitueret benzimidazol, som hæmmer sekretion af saltsyre i maven ved specifik påvirkning af parietalcellernes protonpumper.

Pantoprazol konverteres til den aktive form i parietalcellernes sure miljø, hvor det hæmmer H+, K+-ATPasen, dvs. slutstadiet i ventriklens produktion af saltsyre. Hæmningen er dosisafhængig og berører såvel basal som stimuleret syresekretion. De fleste patienter opnår symptomfrihed i løbet af 2 uger. Som ved behandling med andre protonpumpehæmmere og H2-receptorantagonister nedsætter pantoprazol surhedsgraden i ventriklen, hvorved forekomsten af gastrin øges proportionalt med reduktionen i surhed. Stigningen i gastrin er reversibel. Da pantoprazol binder til enzymet distalt for cellereceptorniveauet, kan det hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme, uanset om lægemidlet gives peroralt eller interavenøst.

Farmakodynamisk virkning

De fastende gastrinværdier stiger under pantoprazolbehandlingen. Ved kortere tids behandling vil værdierne i de fleste tilfælde ikke overstige øvre normalgrænse. Under langtidsbehandling fordobles gastrinværdierne i de fleste tilfælde. En voldsom stigning forekommer dog kun i enkeltstående tilfælde. Som følge heraf er en let til moderat stigning i antallet af specifikke endokrine celler i ventriklen observeret hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (svarende til adenomatoid hyperplasi). Dannelse af karcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) og ventrikelkarcinoider, som blev påvist i dyreforsøg (se pkt. 5.3) er dog endnu ikke set hos mennesker ifølge resultaterne fra de hidtil udførte kliniske forsøg.

Dyreforsøg har vist, at det ikke helt kan udelukkes, at langtidsbehandling med pantoprazol af over et års varighed indvirker på skjoldbruskkirtlens endokrine parametre.

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**

Generel farmakokinetik

Farmakokinetikken ændres ikke efter en enkelt dosis eller gentagne doser. I dosisområdet 10-80 mg er pantoprazols plasmakinetik lineær efter såvel peroral som intravenøs administration.

Fordeling

Ca. 98 % af pantoprazol bindes til plasmaprotein. Fordelingsvolumen er ca. 0,15 l/kg.

Biotransformation

Pantoprazol metaboliseres næsten udelukkende i leveren. Det omdannes hovedsageligt ved CYP2C19-demethylering efterfulgt af sulfatkonjugering, mens andre stofskifteprocesser omfatter CYP3A4-oxidering.

Elimination

Den terminale halveringstid er ca. 1 time, og clearance er ca. 0,1 l/time/kg. Hos enkelte forekom forsinket elimination. På grund af pantoprazols specifikke binding til parietalcellernes protonpumper korrelerer halveringstiden ikke med den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretion).

Pantoprazols metabolitter udskilles primært via nyrerne (omkring 80 %), mens resten udskilles med fæces. Hovedmetabolitten i såvel serum som urin er desmethylpantoprazol, som konjugeres med sulfat. Halveringstiden er ikke længere for hovedmetabolitten (omkring 1,5 time) end for pantoprazol.

*Langsomme omsættere*

Ca. 3 % af befolkningen i Europa mangler et velfungerende CYP2C19-enzym og har derfor dårlig metabolisme. Hos disse individer katalyseres omsætningen af pantoprazol formentlig især af CYP3A4. Efter indgift af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol var gennemsnitligt AUC for plasmakoncentration over tid ca. 6 gange højere hos individer med dårlig metabolisme end hos dem, der har et velfungerende CYP2C19-enzym og dermed god metabolisme. Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration var forhøjet med ca. 60 %. Disse fund påvirker dog ikke doseringen af pantoprazol.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion anbefales ikke ved administration af pantoprazol til patienter med nedsat nyrefunktion (inklusive dialysepatienter). Som hos raske personer er pantoprazols halveringstid kort. Kun meget små mængder pantoprazol kan fjernes ved dialyse. Selvom hovedmetabolitten har en moderat forlænget halveringstid (2-3 timer), er udskillelsen stadig hurtig, og akkumulation finder således ikke sted.

*Nedsat leverfunktion*

Selvom halveringstiden steg til 7-9 timer, og AUC-værdierne steg med faktor 5-7 hos patienter med levercirrose (klasse A og B i henhold til Child), sås kun en mindre stigning i maksimal serumkoncentration med faktor 1,5 i forhold til hos raske forsøgspersoner.

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

Efter indgift af en enkelt intravenøs dosis pantoprazol på 0,8 eller 1,6 mg/kg hos børn på 2-16 år sås ingen signifikant forbindelse mellem clearance af pantoprazol og alder eller vægt. AUC og fordelingsvolumen svarede til data fra 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 blev der påvist neuroendokrin neoplasi. Desuden blev der i formaven hos rotter fundet planocellulære papillomer. Den mekanisme, der bevirker, at substituerede benzimidazoler danner ventrikelkarcinoider, er undersøgt nøje. Det førte til den konklusion, at det er en sekundær reaktion på de massivt forhøjede serumgastrinkoncentrationer, som forekommer hos rotter under behandling med kronisk høje doser. I det toårige forsøg med gnavere sås en øget forekomst af levertumorer hos rotter og hos hunmus, hvilket blev fortolket som en konsekvens af pantoprazols høje omsætningshastighed i leveren.

Hos den gruppe rotter, der fik den højeste dosis (200 mg/kg), sås en mindre stigning i forekomsten af neoplastiske forandringer i skjoldbruskkirtlen. Forekomsten af disse neoplastiske forandringer i sættes i forbindelse med pantoprazol-inducerede forandringer i nedbrydning af thyroxin i rotteleveren. Da den terapeutiske dosis hos mennesker er lav, forventes ingen skadelige virkninger på skjoldbruskkirtlen.

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.

Undersøgelser påviste ikke nedsat fertilitet eller teratogen effekt.

Passage af placenta blev undersøgt hos rotter, hvor den fandtes at stige med fremskreden drægtighed. Som følge heraf øges koncentrationen af pantoprazol hos fostret kort før fødslen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas: 2 år

Efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er der dokumenteret kemisk og fysisk holdbarhed efter åbning 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**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml hætteglas i klart glas (type 1) lukket med en grå bromobutylgummiprop og aluminiumshætte med 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser:

1 hætteglas

10 hætteglas

20 hætteglas

50 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Der tilberedes en brugsklar opløsning ved at injicere 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske i hætteglasset med pulveret. Den rekonstituerede opløsning er klar og gullig. Opløsningen kan gives med det samme eller efter blanding med 100 ml natrium­chlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske. Beholderen til fortynding af opløsningen skal være af glas eller plast.

Efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er kemisk og fysisk stabilitet efter åbning dokumenteret i 12 timer ved 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme.

Pantoprazol ”Accord” må ikke tilberedes eller blandes med andre solvenser end de her nævnte.

Lægemidlet skal indgives intravenøst over 2-15 minutter.

Hætteglassets indhold er beregnet til en enkelt dosis. Hvis hætteglasset indeholder rester af præparatet, eller hvis det har ændret udseende (f.eks. hvis det er uklart eller har dannet bundfald), bør præparatet destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

53107

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. februar 2025