

27. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pantoprazol "Genilac Germany GmbH", pulver til injektionsvæske, opløsning**

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

32468

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazol "Genilac Germany GmbH"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder pantoprazolnatriumsesquihydrat, svarende til 40 mg pantoprazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt til næsten hvidt pulver til injektionsvæske, opløsning

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pantoprazol "Genilac Germany GmbH" er indiceret til voksne mod:

- Refluksøsofagitis

- Ulcus ventriculi og ulcus duodeni

- Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion

**4.2** **Dosering og administration**

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

Intravenøs administration af pantoprazol anbefales kun, hvis oral administration ikke er hensigtsmæssig. Data foreligger for intravenøs anvendelse i op til 7 dage. Derfor bør behandlingen med i.v. pantoprazol seponeres så snart oral behandling er mulig, og der bør i stedet administreres 40 mg pantoprazol p.o.

Dosering

*Ulcus ventriculi og ulcus duodeni, refluksøsofagitis*

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

*Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion*

Ved langtidsbehandling af Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske lidelser med hypersekretion bør patienterne påbegynde behandlingen med en daglig dosis på 80 mg pantoprazol. Derefter kan dosis titreres op eller ned efter behov, vejledt af målingerne af mavesyresekretionen. Ved doser over 80 mg dagligt, bør dosis deles og gives to gange dagligt. Doseringen kan øges midlertidigt til over 160 mg pantoprazol, men dette dosisniveau bør 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 tilstrækkeligt til at nedsætte syreproduktionen til målområdet (<10 mEq/time) i løbet af en time hos de fleste patienter.

Specielle populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

En daglig dosis på 20 mg pantoprazol (et halvt hætteglas med 40 mg pantoprazol) bør ikke overskrides hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Ingen dosisjustering er nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Pantoprazol "Genilac Germany GmbH"’s sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Derfor bør pantoprazol 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning ikke anvendes til patienter under 18 år.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

En opløsning, der er klar til brug, tilberedes i 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. For instruktioner om tilberedelse se pkt. 6.6. Den tilberedte opløsning kan administreres direkte, eller den kan administreres efter blanding med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Efter tilberedning skal opløsningen bruges inden for 12 timer.

Lægemidlet bør administreres intravenøst i løbet af 2 - 15 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Gastrisk malignitet

Det symptomatiske respons på pantoprazol kan maskere symptomerne på gastrisk malignitet og forsinke diagnosen. I tilfælde af advarselstegn (f.eks. et signifikant utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, hæmatemese, anæmi eller melæna), og når ulcus ventriculi mistænkes eller foreligger, bør malignitet udelukkes.

Hvis symptomerne varer ved til trods for tilstrækkelig behandling, bør yderligere udredning overvejes.

Nedsat leverfunktion

Leverenzymer bør overvåges i løbet af behandlingen hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Hvis leverenzymerne stiger, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Administration sammen med HIV protease-hæmmere

Pantoprazol bør ikke anvendes sammen med HIV protease-hæmmere, hvor absorptionen er afhængig af sur, intragastrisk pH, såsom atazanavir, som følge af en signifikant reduktion i deres biotilgængelighed (se pkt. 4.5).

Mave-tarm-infektioner forårsaget af bakterier

Behandling med pantoprazol kan føre til en lettere øget risiko for mave-tarm-infektioner forårsaget af bakterier, såsom *Salmonella* og *Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesiæmi

Svær hypomagnesiæmi er i sjældne tilfælde blevet rapporteret hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (proton pump inhibitors, PPI’er) såsom pantoprazol i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi, såsom træthed, tetanus, delirium, krampeanfald, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan til at begynde med være symptomfrie og blive oversete. Hypomagnesiæmi kan føre til hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte patienter, blev hypomagnesiæmi (og hypomagnesiæmi forbundet med hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi) bedre efter supplering med magnesium og seponering af PPI.

Sundhedspersoner bør overveje at måle magnesiumniveauerne før opstart af behandling med PPI og regelmæssigt under behandlingen hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling eller som tager PPI’er samtidigt med digoxin eller lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika).

Knoglefrakturer

Protonpumpehæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer i moderat grad, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer, især hvis det bruges i høje doser og over lange behandlingsperioder (> 1 år). Observationsstudier tyder på, at protonpumpehæmmere kan øge den samlede risiko for frakturer 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 en tilstrækkelig indtagelse af D-vitamin og calcium.

Subakut Kutan Lupus Erythematosus (SCLE)

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis der opstår læsioner, især i områder af huden, som eksponeres for sollys, og hvis de ledsages af artralgi, bør patienten straks søge lægehjælp, og sundhedspersonen bør overveje at stoppe behandlingen med pantoprazol. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer, kan øge risikoen for SCLE sammen med andre protonpumpehæmmere.

Natrium

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

Påvirkning af laboratorieprøver

Forhøjede niveauer af chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens, bør behandlingen med pantoprazol seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis CgA og gastrinniveauerne ikke er vendt tilbage til referenceintervallet efter den indledende måling, bør målingerne gentages 14 dage efter ophør af behandlingen med protonpumpehæmmeren.

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

Lægemidler med pH-afhængig absorptionsfarmakokinetik

På grund af den omfattende og langvarige hæmning af mavesyresekretionen kan pantoprazol påvirke absorptionen af lægemidler, hvis orale biotilgængelighed beror på pH-værdien i ventriklen., f.eks. nogle antimykotika af azoltypen, såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol og andre lægemidler såsom erlotinib.

HIV protease-hæmmere

Pantoprazol bør ikke administreres sammen med HIV protease-hæmmere, hvor absorptionen er afhængig af sur, intragastrisk pH, såsom atazanavir, som følge af en signifikant reduktion i deres biotilgængelighed (se pkt. 4.4).

Hvis kombinationen af HIV-proteasehæmmere og en protonpumpehæmmer bedømmes at være uundgåelig, anbefales en nøje klinisk overvågning (f.eks. viralt load). En daglig dosis af 20 mg pantoprazol bør ikke overskrides. Doseringen af HIV-proteasehæmmer skal evt. justeres.

Coumarinantikoagulantia (phenprocoumon eller warfarin)

Administration af pantoprazol sammen med warfarin eller phenprocoumon påvirkede ikke farmakokinetikken af warfarin, phenprocoumon eller INR. Der er imidlertid rapporteret om en stigning i INR og protrombintid hos patienter, der får PPI'er og warfarin eller phenprocoumon samtidigt. Stigninger i INR og protrombintid kan føre til unormal blødning og endda døden. Patienter behandlet med pantoprazol og warfarin eller phenprocoumon kan have behov for at få INR og protrombintiden overvåget.

Methotrexat

Det er blevet rapporteret, at brugen af højdosis methotrexat (f.eks. 300 mg) sammen med protonpumpehæmmere forhøjede methotrexatniveauet hos nogle patienter. Derfor kan det overvejes at seponere pantoprazol midlertidigt i situationer, hvor der anvendes højdosis methotrexat, f.eks. ved cancer og psoriasis.

Andre interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseres i udstrakt grad i leveren via cytokrom P450-enzymsystemet. Den primære metaboliseringsvej er demethylering af CYP2C19 og andre metaboliseringsveje omfatter oxidation af CYP3A4.

Interaktionsstudier med lægemidler, der også metaboliseres via disse veje, såsom carbamazepin, diazepam, glibenclamid, nifedipin og et oralt kontraceptivum, der indeholder levonorgestrel og ethinyløstradiol, viste ingen klinisk signifikante interaktioner.

En interaktion mellem pantoprazol og andre lægemidler eller stoffer, som metaboliseres via det samme enzymsystem, kan ikke udelukkes.

Resulter fra en række interaktionsstudier har vist, at pantoprazol ikke påvirker metabolismen 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 p-glykoprotein-relateret absorption af digoxin.

Der var ingen interaktioner med samtidigt administrerede antacida.

Der er også udført interaktionsstudier, hvor pantoprazol blev administreret samtidigt med de respektive antibiotika (clarithromycin, metronidazol, amoxicillin). Der blev ikke fundet nogen klinisk relevante interaktioner.

Lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP2C19

Hæmmere af CYP2C19, såsom fluvoxamin, kan øge den systemiske eksponering af pantoprazol. En dosisreduktion kan overvejes for patienter, der er i langvarig behandling med højdosis pantoprazol, eller hos patienter med nedsat leverfunktion.

Enzyminduktorer, der påvirker CYP2C19 og CYP3A4, såsom rifampicin og prikbladet perikon (Hypericum perforatum), kan nedsætte plasmakoncentrationerne af protonpumpehæmmere via disse enzymsystemer.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra anvendelse af pantoprazol hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1.000) 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 under graviditet.

Amning

Dyreforsøg har påvist udskillelse af pantoprazol i brystmælk. Der er utilstrækkelige oplysninger om udskillelsen af pantoprazol i human mælk, men udskillelse i human mælk er blevet rapporteret. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal derfor besluttes, om amning eller behandling med pantoprazol skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele af pantoprazol for moderen.

Fertilitet

Der var ikke evidens for 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 såsom svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Hvis patienterne påvirkes, bør de ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Ca. 5 % af patienterne kan forventes at opleve bivirkninger.

Tabellen nedenfor opstiller bivirkningerne rapporteret med pantoprazol, klassificeret i henhold til 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), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

For alle bivirkninger, der rapporteres fra erfaring efter markedsføring, er det ikke muligt at udføre en klassifikation af bivirkningshyppigheder, og derfor benævnes de med en hyppighed på ”ikke kendt”.

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

**Tabel 1 Bivirkninger med pantoprazol i kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppighed** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Systemorganklasse** |
| Blod og lymfesystem |  |  | Agranulocytose | Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed (herunder anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock) |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Hyperlipidæmier og forhøjede niveauer af lipider (triglycerider, kolesterol), vægtændringer |  | Hyponatriæmi, hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4), hypocalcæmi1, hypokaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnforstyrrelser | Depression (og forværring af allerede eksisterende symptomer) | Desorientering (og forvær­ring af allerede eksiste­rende symp­tomer) | Hallucination, forvirring (især hos disponible patienter, samt forværring af disse symptomer, hvis de allerede forekommer) |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, svimmelhed | Smagsforstyrrelser |  | Paræstesi |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrelser/sløret syn |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Polypper på fundus­kirtlen (godartede) | Diarré, kvalme/opkastning, udspilet mave og oppustethed, forstoppelse, mundtørhed, abdominalsmerter og mavebesvær |  |  | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer (transaminaser, γ-GT) | Forhøjet bilirubin |  | Hepatocellulær skade, gulsot, hepatocellulært svigt |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt/eksantem/eruption, pruritus | Urticaria, angioødem |  | Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, erythema multiforme, lysfølsomhed, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Fraktur af hofte, håndled eller rygrad (se pkt. 4.4). | Artralgia, myalgi |  | Muskelspasmer2 |
| Nyrer og urinveje |  |  |  |  | Interstitiel nefritis (med mulig progression til nyresvigt) |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Gynækomasti |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: | Tromboflebitis på injektionsstedet | Asteni, træthed og utilpashed | Øget kropstemperatur, perifert ødem |  |  |

1. Hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi kan være relateret til forekomsten af hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4).

2. Muskelspasmer som følge af elektrolytforstyrrelser

Indberetning af formodede 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**

Der er ingen kendte symptomer på en overdosering hos mennesker.

En systemisk eksponering med op til 240 mg administreret intravenøst i løbet af 2 minutter var veltolereret.

Da pantoprazol i høj grad er proteinbundet, kan det ikke nemt fjernes ved dialyse.

I tilfælde af en overdosering med kliniske tegn på forgiftning, kan der ud over symptomatisk og støttende behandling ikke gives nogen specifikke terapeutiske anbefalinger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Protonpumpehæmmere. ATC-kode: A 02 BC 02.

Virkningsmekanisme

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

Pantoprazol konverteres til dets aktive form i parietalcellernes sure miljø, hvor det hæmmer H+/K+-ATP'ase-enzymet, dvs. slutstadiet i mavens produktion af saltsyre. Hæmningen er dosisafhængig, og påvirker 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 maven, hvorved gastrin øges proportionalt med reduktionen i surhed. Stigningen i gastrin er reversibel. Da pantoprazol binder sig til enzymet distalt for cellereceptorniveauet, kan det hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcho-lin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme, uanset om lægemidlet gives oralt eller intravenøst.

Farmakodynamisk virkning

De fastende gastrinværdier stiger under pantoprazolbehandlingen. Ved kortvarig behandling vil værdierne i de fleste tilfælde ikke overstige den 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 maven observeret hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (simpel til adenomatoid hyperplasi). Dannelse af karcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) eller ventrikelkarcinoider, som blev påvist i dyreforsøg (se pkt. 5.3), er dog endnu ikke set hos mennesker ifølge resultaterne fra de hidtil udførte kliniske studier.

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

Under behandling med antisekretoriske lægemidler øges serum-gastrin som respons på den nedsatte syresekretion. CgA stiger også, som følge af en nedsat gastrisk surhedsgrad. Forhøjede niveauer af CgA-niveauet kan påvirke undersøgelser for neuroendokrine tumorer.

Tilgængeligt publiceret evidens tyder på, at protonpumpehæmmere bør seponeres fra 5 dage til 2 uger før måling af CgA. Dette er for at give CgA-niveauer, der kan være falsk forhøjede efter behandlingen med PPI’er tid til at nå tilbage til referenceintervallet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generel farmakokinetik

Farmakokinetikken ændres ikke efter en enkelt dosis eller gentagen administration. I dosisområdet 10-80 mg er pantoprazols farmakokinetik lineær efter såvel oral som intravenøs administration.

Fordeling

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

Biotransformation

Stoffet metaboliseres næsten udelukkende i leveren. Den primære metaboliseringsvej er demethylering via CYP2C19 med efterfølgende sulfatkonjugering, andre metaboliseringsveje omfatter oxidation via CYP3A4.

Elimination

Den terminale halveringstid er ca. 1 time, og clearance er ca. 0,1 l/time/kg. Der var et par tilfælde, hvor personerne havde en forsinket elimination. På grund af pantoprazols specifikke binding til parietalcellernes protonpumper, korrelerer eliminationshalveringstiden ikke med den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretionen).

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

Specielle populationer

*Dårlig metabolisme*

Ca. 3 % af befolkningen i Europa mangler et funktionelt CYP2C19-enzym og har derfor dårlig metabolisme. Hos disse individer katalyseres omsætningen af pantoprazol formentlig primært via CYP3A4. Efter administration af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol var det gennemsnitlige areal under kurven ca. 6 gange højere hos individer med dårlig metabolisme end hos personer med et funktionelt CYP2C19-enzym (omfattende metabolisme). Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration var øget med ca. 60 %. Disse fund har ingen indflydelse på doseringen af pantoprazol.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion anbefales ikke ved administration af pantoprazol til patienter med nedsat nyrefunktion (herunder dialysepatienter). Som hos raske personer er pantoprazols halveringstid kort. Kun meget små mængder pantoprazol kan fjernes ved dialyse. Selvom den primære metabolit 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 personer.

*Ældre*

En mindre stigning i AUC og Cmax hos ældre frivillige personer sammenlignet med yngre har heller ingen klinisk relevans.

*Pædiatrisk population*

Efter administration af en enkelt intravenøs dosis pantoprazol på 0,8 eller 1,6 mg/kg hos børn i alderen 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 det toårige karcinogenicitetsstudie med rotter blev der påvist neuroendokrine neoplasmer. 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 kronisk behandling med høje doser. I det toårige studie med gnavere sås en øget forekomst af levertumorer hos rotter og hunmus, hvilket blev fortolket som en konsekvens af pantoprazols høje metaboliseringshastighed i leveren.

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

I et peripostnatalt reproduktionsforsøg med rotter, designet til at vurdere knogleudviklingen, blev der observeret tegn på toksicitet hos afkommet (mortalitet, lavere gennemsnitlig legemsvægtøgning og nedsat knoglevækst) ved eksponeringer (Cmax), der var ca. 2 x den kliniske eksponering hos mennesker. I slutningen af rekonvalescensfasen var knogleparametrene sammenlignelige for alle grupperne, og der sås også en reversibel tendens for legemsvægten efter en lægemiddelfri rekonvalescensperiode. Den øgede mortalitet er kun blevet rapporteret hos rotteafkommet inden afvænning (op til 21 dage gamle), hvilket estimeres til at svare til spædbørn op til 2 år. Relevansen af dette fund for den pædiatriske population er uklar. I et tidligere peripostnatalt forsøg med rotter med lidt lavere doser blev der ikke fundet nogen bivirkninger ved 3 mg/kg, sammenlignet med en lav dosis på 5 mg/kg i dette forsøg.

Undersøgelserne påviste ikke nedsat fertilitet eller teratogene virkninger.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (E 524) (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: 3 år

Efter rekonstitution, eller rekonstitution og fortynding, er der blevet påvist en kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved 25 ºC.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet straks anvendes, medmindre åbnings/rekonstitutions/fortyndelsesmetoden udelukker en risiko for mikrobiologisk forurening.

Hvis det ikke straks anvendes, er opbevaringstiderne og forholdene under anvendelse brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst hætteglas af glas med en grå, lyofiliseret brombutylgummiprop og et blåt flip-off-låg, der indeholder 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

En opløsning, som er klar til brug, tilberedes ved at injicere 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i hætteglasset med pulveret. Efter rekonstitution fremstår præparatet som en klar, gullig opløsning. Denne opløsning kan administreres direkte, eller den kan administreres efter blanding med 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Der skal anvendes glas- eller plasticbeholdere til fortynding.

Lægemidlet bør administreres intravenøst i løbet af 2-15 minutter.

Hætteglassets indhold er kun til engangsbrug. Alt præparat, der er tilbage i beholderen eller hvis det visuelle udseende er ændret (f.eks. hvis der observeres udfældning) skal bortskaffes i henhold til lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genilac Germany GmbH

Am Muehlfeld 23

63849 Leidersbach

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66009

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. juni 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. februar 2023