

 3. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pantoprazol "SUN Pharma", pulver til injektionsvæske, opløsning**

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

33704

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazol "SUN Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg pantoprazol (som pantoprazolnatriumsesquihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt eller næsten hvidt pulver.

For opløsningen rekonstitueret med 10 ml 0,9 % NaCl-opløsning er pH ca. 10, og osmolariteten er ca. 300 mOsm/Kg.

For opløsningen rekonstitueret med yderligere 100 ml 0,9 % NaCl-opløsning eller 5 % glucoseopløsning er pH-værdien mellem 8,5 og 11.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pantoprazol "SUN Pharma"er indiceret til voksne til:

- refluksøsofagitis

- ulcus duodeni og ulcus ventriculi

- Zollinger-Ellison-syndrom og andre patologiske, hypersekretoriske tilstande.

**4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel skal administreres af sundhedspersonale og under passende lægelig supervision. Intravenøs administration af Pantoprazol "SUN Pharma" anbefales kun, hvis oral administration ikke er hensigtsmæssig. Der foreligger data for intravenøs anvendelse i op til 7 dage, hvorfor i.v. indgift af pantoprazol skal seponeres så hurtigt som muligt og erstattes af 40 mg oral pantoprazol.

Dosering

*Ulcus duodeni, ulcus ventriculi, refluksøsofagitis*

Den anbefalede intravenøse dosis er 1 hætteglas (40 mg pantoprazol) Pantoprazol "SUN Pharma" dagligt.

*Zollinger-Ellison-syndrom og andre patologiske, hypersekretoriske tilstande*

Til langtidsbehandling af Zollinger-Ellison-syndrom og andre patologiske hypersekretoriske tilstande bør patienter begynde behandlingen med en daglig dosis på 80 mg Pantoprazol "SUN Pharma". Herefter kan dosis titreres op eller ned, vejledt af målinger af mavesyresekretionen. Daglige doser over 80 mg bør deles og gives som to daglige administrationer. En midlertidig forhøjelse af dosis til over 160 mg pantoprazol er mulig, men bør ikke opretholdes længere end nødvendigt for opnå af passende syrekontrol.

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

Særlige patientgrupper

*Patienter med nedsat leverfunktion*

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

*Patienter med nedsat nyrefuktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

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

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

Administration

En brugsklar opløsning klargøres ved at injicere 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. For instruktion vedrørende tilberedning af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den klargjorte opløsning kan indgives direkte eller efter yderligere tilblanding af 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske.

Efter tilberedning skal opløsningen bruges inden for 12 timer.

Præparatet skal gives intravenøst over 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

Symptomatisk reaktion på pantoprazol kan maskere symptomerne på gastrisk malignitet og kan forsinke en diagnose. Hvis der, samtidig med mistænkt eller kendt ulcus ses et eller flere alarmsymptomer (f.eks. signifikant, utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysphagi, hæmatemesis, anæmi eller melæna) skal malign sygdom udelukkes.

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

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør leverenzymer monitoreres under behandlingen. I tilfælde af stigning i leverenzymværdierne skal behandlingen med pantoprazol afbrydes (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med HIV protease-hæmmere

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

Gastrointestinale infektioner forårsaget af bakterier

Behandling med Pantoprazol "SUN Pharma" kan medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner forårsaget af bakterier som *Salmonella og Campylobacter* eller *C. difficile*.

Hypomagnesiæmi

Alvorlig hypomagnesiæmi har sjældent været rapporteret hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (PPI’er), såsom Pantoprazol "SUN Pharma", i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi som træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan begynde snigende og derforoverses. 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.

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

Knoglefrakturer

Protonpumpe-hæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer beskedent, hovedsageligt hos ældre patienter eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer især hvis det bruges 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 øgede risiko kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i henhold til gældende kliniske guidelines og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Subakut Kutan Lupus Erythematosus (SCLE)

Protonpumpe-hæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis læsioner forekomme, især i sol-udsatte områder af huden, og hvis de ledsages af ledsmerter, bør patienten søge lægehjælp omgående, og den sundhedsprofessionelle bør overveje at stoppe behandlingen med Pantoprazol "SUN Pharma". SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpe-hæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpe-hæmmere.

Interferens med laboratorieprøver

Forhøjet chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør Pantoprazol "SUN Pharma" 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.

Pantoprazol "SUN Pharma" 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 absorptionspharmakokinetik

På grund af den markante og langtidsvirkende hæmming af mavesyresekretionen, kan Pantoprazol "SUN Pharma" nedsætte absorptionen af lægemidler, hvor den orale biotilgængelighed er gastrisk pH-afhængig, f.eks. nogle azol-svampemidler, 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 pkt. 4.4).

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

Coumarinantikoagulantia (phenprocoumon eller warfarin)

Samtidig administration af pantoprazol med warfarin eller phenprocoumon påvirkede ikke pharmakokinetikken af warfarin, phenprocoumon eller International Normalised Ratio (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

Samtidig anvendelse af høje doser methotrexat (dvs. 300 mg) og protonpumpehæmmere er blevet rapporteret at øge methotrexatniveauet hos nogle patienter.

Derfor kan det, hvor højdosis methotrexat anvendes, f.eks. ved cancer og psoriasis, være nødvendigt at overveje en midlertidig seponering af pantoprazol.

Andre interaktionsforsøg

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

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

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

Resultater fra en række interaktionsforsøg viser, at pantoprazol ikke påvirker metaboliseringen af aktive stoffer, som metaboliseres af CYP1A2 (såsom caffein, theophyllin), CYP2C9 (såsom piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (såsom metoprolol), CYP2E1 (såsom ethanol), og heller ikke interfererer med p-glycoproteinrelateret absorption af digoxin.

Der var ingen interaktion ved samtidig administration af antacida.

Interaktionsstudier er også gennemført med samtidig administration af pantoprazol og de respektive antibiotika (clarithromycin, metronidazol og amoxicillin). Der blev 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.

Interaktioner med lægemiddel-laboratorietests

Der er rapporteret falsk-positive resultater af nogle urinscreeningtests for tetrahydrocan-nabinol (THC) hos patienter, der fik pantoprazol. Der bør overvejes en alternativ metode til at verificere 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 pkt. 5.3).

Som sikkerhedsforanstaltning, er det at foretrække at undgå brug af Pantoprazol "SUN Pharma" under graviditet.

Amning

Dyreforsøg har vist, at pantoprazol udskilles i brystmælk. Der er utilstrækkelig information om udskillelse af pantoprazol i human modermælk, men udskillelse af pantoprazol i human modermælk er blevet rapporteret. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Beslutningen om enten at afslutte amning eller at afslutte/afstå fra Pantoprazol "SUN Pharma" behandling, skal vurderes ved at opgøre fordelen ved amning for barnet overfor fordelen af Pantoprazol "SUN Pharma"-behandling for kvinden.

Fertilitet

Der var ingen tegn på 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 "SUN Pharma" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger som svimmelhed og uskarpt syn kan dog forekomme (se pkt. 4.8). I så tilfælde bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner

**4.8 Bivirkninger**

Det forventes, at der i gennemsnit er 5 % af patienterne, som oplever bivirkninger.

I nedenstående tabel er bivirkninger rapporteret ved brug af pantoprazol ordnet efter følgende frekvensklassifikation:

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).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger, der er observeret ved brug af pantoprazol i kliniske studier og efter markedsføringen.

|  **Frekvens****Organsystem** | **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 |  | Hyponatræmi, hypomagnesiæmi (se punkt. 4.4) Hypokalcæmi1)Hypokaliæmi1) |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnforstyrrelser | Depression (og forværring af allerede eksisterende symptomer) | Desorientering (og forværring af allerede eksisterende symptomer) | Hallucinationer, forvirring (især hos præ-disponerede patienter, samt forværring af allerede eksisterende symptomer) |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, svimmelhed | Smagsforstyrrelser |  | Paræstesier |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrelser/ sløret syn |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Benigne gastriske polypper | Diarré kvalme/opkastning, udspilet abdomen og oppustethed, forstoppelse, 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 subkutant væv |  | Udslæt/eksantem/ eruptioner,Kløe | Urticaria, angioødem |  | Stevens-Johnson syndrom, Lyell syndrome, erythema multiforme, lysfølsomhed. Subakut kutan lupus erythematosus (se punkt 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) | Arthralgi, Myalgi |  | Muskelkramper 2) |
| Nyrer og urinveje |  |  |  |  | Tubulonterstitiel nephritis (TIN) (med risiko for progression til nyresvigt) |
| Det reproduktive system og mammae  |  |  | Gynækomasti  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Tromboflebit på injektionsstedet | Asteni, træthed, 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 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 Heidesgade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen kendte symptomer på overdosering hos mennesker.

Doser på op til 240 mg i.v. er indgivet over 2 minutter og fundet veltolereret.

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

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

**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 saltsyre i maven ved en specifik blokade af 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 dosisafhængig og indvirker både på den basale og den stimulerede syresekretion. De fleste patienter vil opnå symptomfrihed inden for to uger. Som ved behandling med andre protonpumpeinhibitorer og H2-receptorinhibitorer forårsager 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 til cellereceptorniveauet, kan det hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme, uanset om lægemidlet gives oralt eller intravenøst.

Farmakodynamisk virkning

Fastende gastrinværdier stiger under pantoprazolbehandling. Ved anvendelse af pantoprazol i kort tid overskrider gastrinværdierne i de fleste tilfælde ikke normalområdet. Under langtidsbehandling fordobles gastrinværdierne i de fleste tilfælde. En overdreven forøgelse forekommer imidlertid kun i enkeltstående 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). Dannelse af karcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) og ventrikelkarcinoider, som er fundet i dyreforsøg, er imidlertid ikke set hos mennesker i de hidtil udførte forsøg (se pkt. 5.3).

Indflydelse på skjoldbruskkirtlens endokrinologiske parametre kan ved langtidsbehandling med pantoprazol i over 1 år, ikke helt udelukkes på baggrund af resultaterne fra dyreforsøg.

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 den specifikke binding af pantoprazol til protonpumperne i de parietale celler svarer halveringstiden for udskillelsen ikke til den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretionen).

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

Særlige populationer

*Langsomme omsættere*

Omkring 3 % af den europæiske population mangler et funktionsdygtigt CYP2C19 enzym og kaldes langsomme omsættere. Hos disse individer er metaboliseringen af pantoprazol formodentlig hovedsagelig katalyseret via CYP3A4. Efter administration af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol, var gennemsnitsarealet under plasmakoncentrationskurven 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 øgedes til mellem 7 og 9 timer, og AUC-værdierne steg med en faktor 5-7 hos patienter med levercirrhose (klasse A og B ifølge Child), 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 0,8-1,6 mg pantoprazol/kg legemsvægt til børn mellem 2 og 16 år var der ingen signifikant sammenhæng mellem pantoprazolclearance og børnenes alder og vægt. AUC og fordelingsvolumen svarede til værdierne set hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

I et to årigt karcinogenitetsforsøg med rotter fandt man neuroendokrine neoplasmer. Desuden blev der fundet planocellulære papillomer i formaven på rotterne. Den mekanisme, der fører til, at substituerede benzimidazoler giver ventrikelcancer er undersøgt nøje. Konklusionen er, at ventrikelcanceren 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 hunmus, hvilket blev tolket til at være en konsekvens af, at pantoprazol i udstrakt grad metaboliseres i leveren

En beskeden forøgelse af de neoplastiske forandringer af thyreoidea blev set i den gruppe rotter, der fik den højeste dosis (200mg/kg). Forekomsten af disse neoplastiske ændringer hænger sammen med de pantoprazolinducerede forandringer i nedbrydning af thyroxin i rotteleveren. Da den terapeutiske dosis hos mennesker er lav, forventes ingen bivirkninger 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.

Undersøgelserne viste intet tegn på nedsat fertilitet eller teratogen effekt.

Passagen over placenta hos rotter blev undersøgt og fandtes at stige med fremskreden drægtighed. Som en konsekvens heraf øgedes koncentrationen af pantoprazol i fosteret kort før fødslen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat (E386)

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år.

Efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er opløsningen fysisk og kemisk stabil i 12 timer ved 25 °C.

Efter rekonstituering eller rekonstituering og fortynding skal hætteglasset opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen anvendes med det samme.

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

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

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 klart hætteglas (type I) med aluminiumslåg og chlorbutylprop indeholdende 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser

1 hætteglas og 10 (10×1) hætteglas.

Multipakning med 50 (2 pakker á 25) 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 i hætteglasset indeholdende pulveret. Efter rekonstitution fremstår præparatet som en klar, gullig opløsning. Denne opløsning kan administreres direkte eller efter yderligere tilblanding af 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucose 5 % (55 mg/ml) injektionsvæske. Beholdere af glas eller plastik skal anvendes ved fortynding.

Efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er opløsningen fysisk og kemisk stabil i 12 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen anvendes med det samme.

Pantoprazol "SUN Pharma" pulver til injektionsvæske må ikke tilberedes eller blandes med andre opløsningsmidler end de nævnte.

Lægemidler bør administreres intravenøst over 2-15 minutter.

Hætteglassets indhold er kun til engangsbrug. Hvis hætteglasset indeholder rester af præparatet, eller hvis det har ændret udseende (f.eks. hvis det er uklart eller har dannet bundfald), skal præparatet destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Nederlandene

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70653

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-