

 4. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pantoprazole "Noridem", pulver til injektionsvæske, opløsning**

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

34153

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazole "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder natriumcitratdihydrat og natriumhydroxid til pH-justering.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt pulver.

For opløsning, der er rekonstitueret med 10 ml 0,9 % NaCl‑opløsning, er pH-værdien i området 9,00 til 10,00 og osmolaliteten er ca. 380 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pantoprazole "Noridem" er indiceret til voksne mod:

- refluksøsofagitis

- ulcus ventriculi og ulcus duodeni

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

**4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel skal administreres af en sundhedsperson og under passende lægelig supervision.

Intravenøs administration af Pantoprazole "Noridem" anbefales kun, hvis oral administration ikke er hensigtsmæssig. Der foreligger data om intravenøs anvendelse i op til 7 dage, hvorfor intravenøs administration af Pantoprazole "Noridem" skal seponeres så hurtigt som muligt og erstattes af 40 mg pantoprazol oralt.

Dosering

*Ulcus duodeni, ulcus ventriculi, refluksøsofagitis.*

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

Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske, hypersekretoriske tilstande

Ved langtidsbehandling af Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologisk hypersekretoriske tilstande bør patienterne begynde behandlingen med en daglig dosis på 80 mg Pantoprazole "Noridem". Herefter kan dosis titreres op eller ned som nødvendigt, vejledt af målinger af mavesyresekretionen. Doser over 80 mg dagligt, bør deles og gives som to daglige administrationer. Dosis kan midlertidigt øges til over 160 mg pantoprazol, men dette dosisniveau bør ikke anvendes længere end højst nødvendigt for at opretholde tilstrækkelig regulering af mavesyren.

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

Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

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

*Patienter med nedsat nyrefuktion*

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

*Ældre patienter*

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

*Pædiatrisk population*

Pantoprazole "Noridem"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Pantoprazole "Noridem" 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning bør derfor 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 brugsklar opløsning fremstilles ved at injicere 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %). Se pkt. 6.6 for anvisninger vedrørende klargøring. Den klargjorte opløsning kan administreres direkte eller efter yderligere blanding med 100 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseopløsning 55 mg/ml (5 %).

Efter klargøring skal opløsningen anvendes inden for 12 timer.

Lægemidlet skal administreres 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 respons på pantoprazol kan maskere symptomerne på gastrisk malignitet og forsinke diagnosen. Hvis der observeres advarselstegn (f.eks. et signifikant utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, hæmatemese, anæmi eller melæna), og hvis der er formodning om eller forekomst af ulcus ventriculi, skal malignitet udelukkes.

Ved vedvarende symptomer trods hensigtsmæssig behandling, skal yderligere udredning overvejes.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion skal leverenzymerne monitoreres regelmæssigt under behandlingen. Hvis leverenzymværdierne stiger, skal behandlingen med pantoprazol seponeres (se pkt. 4.2).

*Samtidig behandling med HIV-protease-hæmmere*

Samtidig administration af prantoprazol og HIV-protease-hæmmere, hvor absorption er afhængig af sur intragastrisk pH, såsom med atazanavir, frarrådes, idet biotilgængeligheden reduceres betydeligt (se pkt. 4.5).

*Gastrointestinale infektioner forårsaget af bakterier*

Behandling med Pantoprazole "Noridem" kan medføre en let øget risiko for mave-tarminfektioner forårsaget af bakterier som Salmonella og Campylobacter eller C. difficile.

*Hypomagnesiæmi*

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om alvorlig hypomagnesiæmi hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (PPI’er), som Pantoprazole "Noridem" i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Der kan forekomme alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi som træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi, men disse kan i begyndelsen være symptomfrie og blive overset. Hypomagnesiæmi kan føre til hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte patienter forbedredes hypomagnesiæmien (og hypomagnesiæmi-associeret hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi) efter magnesiumsubstitution og seponering af PPI’en.

Hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling, eller som får PPI’er sammen med digoxin eller lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika), skal sundhedspersonerne overveje at måle magnesiumniveauet, før PPI‑behandlingen påbegyndes samt regelmæssigt under behandlingen.

*Knoglefrakturer*

Protonpumpe-hæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer i moderat grad, særligt hos ældre patienter eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer, og især hvis det anvendes i høje doser og over længerevarende behandlingsperioder (> 1 år). Observationsstudier indikerer, at protonpumpehæmmere kan øge den overordnede risiko for frakturer med 10‑40 %. En del af denne øgning kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose skal behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer og bør indtage en tilstrækkelig mængde D‑vitamin og calcium.

*Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)*

Der er i forbindelse med pantoprazol-behandling rapporteret om alvorlige kutane bivirkninger, herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.8).

På ordinationstidspunktet skal patienterne informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner.

Hvis der opstår tegn og symptomer på disse reaktioner, skal pantoprazol straks seponeres, og der skal overvejes et behandlingsalternativ.

*Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)*

Protonpumpe-hæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis der opstår læsioner, især på områder af huden, som eksponeres for sol, og hvis disse ledsages af ledsmerter, skal patienten omgående søge lægehjælp, og sundhedspersonen skal overveje seponering af behandlingen med Pantoprazole "Noridem". SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpe-hæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpe-hæmmere.

*Interferens med laboratorieprøver*

Et øget chromogranin A (CgA)-niveau kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens skal behandling med Pantoprazole "Noridem" seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis CgA- og gastrinkoncentrationen ikke vender tilbage til referenceområdet ved den første måling, skal målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natirum 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 den markante og længerevarende hæmming af mavesyresekretionen, kan pantoprazole påvirke absorptionen af andre lægemidler, for hvilke gastrisk pH er en vigtig faktor for den orale biotilgængelighed, f.eks. ved brug af visse antimykotika af azoltypen, såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol og andre lægemidler som erlotinib.

*HIV‑proteasehæmmere*

Samtidig administration af pantoprazol og HIV‑proteasehæmmere, for hvilke absorption er afhængig af en sur intragastrisk pH, såsom atazanavir, frarådes grundet en signifikant reduktion i biotilgængeligheden (se pkt. 4.4). Hvis kombinationen af HIV‑protease-hæmmere og en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales grundig klinisk monitorering (f.eks. viral load). En daglig pantoprazol-dosis på 20 mg må ikke overskrides. Det kan være nødvendigt at justere dosis af HIV‑proteasehæmmeren.

*Coumarin-antikoagulantia (phenprocoumon eller warfarin)*

Samtidig administration af pantoprazol og warfarin eller phenprocoumon påvirkede ikke farmakokinetikken af warfarin, phenprocoumon eller INR. Der er dog rapporteret om en stigning i INR og protrombintid hos patienter, der fik 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 er, hos en række patienter, rapporteret om øget et methotrexatniveau ved samtidig anvendelse af høje doser methotrexat (dvs. 300 mg) og protonpumpehæmmere. Derfor kan det, hvor der anvendes en høj dosis af methotrexat, f.eks. ved cancer og psoriasis, være nødvendigt at overveje en midlertidig seponering af pantoprazol.

*Andre interaktionsforsøg*

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

Interaktionsstudier med andre lægemidler, som metaboliseres via det samme enzymsystem, såsom carbamazepin, diazepam, glibenclamid, nifedipin og et oralt kontraceptivum indeholdende levonorgestrel og ethinyl estradiol, viste ingen klinisk signifikante interaktioner.

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

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

Der var ingen interaktion ved samtidig administration af antacida.

Der er endvidere gennemført interaktionsstudier 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 hos patienter, der er i langvarig behandling med høje doser af pantoprazol, eller har nedsat leverfunktion.

Enzyminduktorer, 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 er rapporteret om falsk‑positive resultater i en række urinscreeningstests for tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter, behandlet med pantoprazol. En alternativ bekræftende metode skal overvejes for at verificere positive resultater.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Data fra anvendelse hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300‑1 000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af pantoprazol.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Pantoprazole "Noridem" undgås under graviditeten.

*Amning*

Data fra dyreforsøg har påvist, at pantoprazol udskilles i human mælk. Data for udskillelse af pantoprazol i human mælk er utilstrækkelige, men der er rapporteret om udskillelse i human mælk. En risiko for nyfødte spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Pantoprazole "Noridem" skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen

*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 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). Hvis det er tilfældet må patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Det forventes, at ca. 5 % af patienterne oplever bivirkninger.

Tabellen nedenfor opstiller bivirkningerne rapporteret for 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hyppighed** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Systemorgan-klasse** |  |  |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  | Agranulocytose | Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni |  |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet (inklusive anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk chok) |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Hyperlipidæmi og forhøjet lipidniveau (triglycerider, cholesterol), ændring i kropsvægt |  | Hyponatræmi, hypomagnesiæmi (sepkt. 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 disponerede patienter, samt forværring af allerede eksisterende symptomer) |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, svimmelhed | Smagsforstyrrelser |  | Paræstesi |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrelser/sløret syn |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Funduskirtel-polypper (benigne)  | Diarré, kvalme/opkastning, udspilet abdomen og oppustethed, forstoppelse, tørhed i munden, abdominalsmerter og ubehag |  |  | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer (transaminaser, γ‑GT) | Forhøjet bilirubin |  | Hepatocellulær skade, gulsot, hepatocellulært svigt |
| Hud og subkutant væv |  | Udslæt/eksantem/ eruptioner, pruritus | Urticaria, angioødem |  | Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom (TEN), lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) erythema multiforme, lysfølsomhed, subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Fraktur på hofte, håndled eller rygrad (se pkt. 4.4) | Arthralgi, myalgi |  | Muskelkramper2 |
| Nyrer og urinveje |  |  |  |  | Tubulointerstitiel nefritis (TIN) (med risiko for progression til nyresvigt) |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Gynækomasti  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Tromboflebitis 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 Heides Gade 1

DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen kendte symptomer på overdosering hos mennesker.

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

Da pantoprazol i stor udstrækning er proteinbundet, kan det ikke let fjernes ved dialyse.

I tilfælde af overdosering med kliniske tegn på forgiftning, kan der bortset fra symptomatisk og understøttende behandling, ikke gives nogle specifikke 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 specifik blokering af parietalcellernes protonpumper.

Pantoprazol omdannes til dets aktive form i det sure miljø i parietalcellerne, hvor det hæmmer H+/K+-ATPase enzymet, dvs. slutstadiet af 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-receptorhæmmere nedsætter behandling med pantoprazol surhedsgraden i maven, hvorved gastrinniveauet forøges proportionelt med reduktionen af surhedsgraden. Forøgelsen af gastrin er reversibel. Da pantoprazol binder til enzymet distalt for cellereceptorniveauet, kan det hæmme saltsyresekretionen uafhængigt af stimulation af andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme, uanset om produktet gives oralt eller intravenøst.

Farmakodynamisk virkning

Gastrinværdierne under faste stiger under behandling med pantoprazol. Ved kortvarig behandling med pantoprazol overskrider gastrinværdierne i de fleste tilfælde ikke den øvre normalgrænse. Under langtidsbehandling fordobles gastrinværdierne i de fleste tilfælde. En kraftig forøgelse er imidlertid kun observeret i enkeltstående tilfælde. Som resultat heraf er en let til moderat forøgelse af antallet af specifikke endokrine (ECL) celler i maven set hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (simpel til adenomatoid hyperplasi). Dannelse af forstadier til karcinoide tumorer (atypisk hyperplasi) eller ventrikelkarcinoider, som blev påvist i dyreforsøgene (se pkt. 5.3), er dog endnu ikke set hos mennesker ifølge resultaterne fra de hidtil udførte kliniske studier.

I henhold til resultaterne fra dyreforsøg, kan det ikke helt udelukkes, at langtidsbehandling med pantoprazol i mere end et år har indvirkning på thyreoideas endokrine parametre.

Under behandling med antisekretoriske lægemidler øges indholdet af gastrin i serum som følge af den nedsatte syresekretion. Også indholdet af CgA stiger som resultat af den nedsatte gastriske surhedsgrad. Det forhøjede CgA‑niveau kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer.

Den foreliggende publicerede dokumentation indikerer, at protonpumpehæmmere skal seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at give CgA-værdier, der kan være falsk forhøjede efter PPI‑behandling, mulighed for at vende tilbage til referenceområdet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generel farmakokinetik

De farmakokinetiske parametre varierer ikke efter en enkelt eller en gentagen administration. Inden for dosisintervallet 10‑80 mg er pantoprazols plasmakinetik lineær efter både oral og intravenøs administration.

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

Den terminale halveringstid er ca. 1 time, og clearance er ca. 0,1 l/t/kg. Hos enkelte forsøgpersoner var udskillelsen forlænget. På grund af pantoprazols specifikke binding til parietalecellernes protonpumper korrelerer eliminationshalveringstiden ikke til den meget længere virkningsvarighed (hæmning af syresekretionen).

Pantoprazols metabolitter udskilles primært via nyrerne (omkring 80 %), mens resten udskilles med fæces. Hovedmetabolitten i såvel serum som urin er desmethylpantoprazol, som konjugeres til sulfat. Hovedmetabolittens halveringstid (ca. 1,5 time) er ikke meget længere end pantoprazols.

Særlige populationer

*Langsomme omsættere*

Cirka 3 % af den europæiske befolkning mangler et funktionsdygtigt CYP2C19-enzym og kaldes langsomme omsættere. Hos disse personer katalyseres omsætningen af pantoprazol sandsynligvis primært af CYP3A4. Efter administration af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol, var gennemsnitsarealet under plasmakoncentrations-kurven omkring 6 gange højere for langsomme omsættere end hos individer med et funktionsdygtigt CYP2C19‑enzym (hurtige omsættere). Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration forøgedes med omkring 60 %. Disse fund har ingen indflydelse på doseringen af pantoprazol.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion anbefales ikke ved behandling med pantoprazol hos patienter med nedsat nyrefunktion (inkl. dialysepatienter). Som hos raske personer, er pantoprazols halveringstid kort. Kun ganske små mængder pantoprazol kan fjernes ved dialyse. Skønt hovedmetabolitten har en moderat forlænget 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 i henhold til 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 frivillige forsøgspersoner sammenlignet med yngre har heller ingen klinisk relevans.

*Pædiatrisk population*

Efter administration af enkelt intravenøs dosis på 0,8-1,6 mg pantoprazol/kg legemsvægthos børn i alderen 2‑ 16 år sås ikke signifikant sammenhæng mellem pantoprazol-clearance og alder og vægt. AUC og volumenfordeling svarede til værdierne hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

I det toårige karcinogenitetsstudie med rotter blev der påvist neuroendokrine neoplasmer. Desuden blev der observeret planocellulære papillomer i formaven hos rotterne. Den mekanisme, der bevirker, at substituerede benzimidazoler fører til udvikling af ventrikelkarcinoider er undersøgt nøje. Det førte til den konklusion, at det er en sekundær reaktion på de massivt forhøjede serumgastrinkoncentrationer, som forekommer hos rotter i 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 hænger sammen med de pantoprazolinducerede forandringer i nedbrydning af thyroxin i rotteleveren. Da den terapeutiske dosis hos mennesker er lav, forventes der ingen bivirkninger i thyreoidea.

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 eksponeringsniveauer (Cmax), der svarer til ca. 2 gange det kliniske eksponeringsniveau hos mennesker. Ved afslutningen af restitutionsfasen var knogleparametrene ens på tværs af grupperne, og kropsvægten viste endvidere en tendens til reversibilitet efter en lægemiddelfri restitutionsperiode. Den øgede mortalitet er kun 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. I et tidligere peri‑postnatalt studie med rotter, som fik lidt lavere doser, sås 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 teratogene virkninger.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol

Natriumcitratdihydrat

Natriumhydroxid (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 hætteglas: 2 år

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er påvist i 12 timer ved 25 °C.

Bemærk: Opbevaringstiden for den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning efter rekonstituering er ikke additiv. Den maksimale opbevaringstid for både det rekonstituerede produkt og det fortyndede produkt er 12 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og overstiger normalt ikke 12 timer ved 25 °C, med mindre rekonstitution og yderligere fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**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 klart hætteglas af glas (type I) med aluminiumslåg og grå gummiprop indeholdende 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningstørrelser: 1, 5, 10 og 20 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

En brugsklar opløsning fremstilles ved at injicere 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) i hætteglasset med pulveret. Efter rekonstitution skal produktet fremstå som en klar, farveløs opløsning. Denne opløsning kan administreres direkte eller administreres efter yderligere blanding med100 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller glucoseopløsning 5 % (55 mg/ml). Der skal anvendes glas- eller plastikbeholdere under fortynding.

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er påvist i 12 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme.

Pantoprazole "Noridem" må ikke klargøres eller blandes med andre opløsningsmidler end de nævnte.

Lægemidlet skal administreres intravenøst over 2‑15 minutter.

Hætteglassets indhold er kun til engangsbrug. Hvis der er tilbageværende produkt i beholderen, eller hvis der er synlige tegn på nedbrydning af lægemidlet (fx uklar væske eller bundfald), skal produktet kasseres og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Markariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72258

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-