

 3. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

33027

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazole "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 4 mg pantoprazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt til off-white porøse klumper eller pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pantoprazole "Stada" er indiceret til voksne til:

* refluksesofagit
* ulcus ventriculi og ulcus duodeni
* Zollinger-Ellison-syndrom og andre patologiske, hypersekretoriske tilstande

**4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel bør administreres af sundhedspersonale og under passende lægelig supervision.

Intravenøs administration af Pantoprazole "Stada" anbefales kun, hvis oral administration ikke er hensigtsmæssig. Der er data på intravenøs brug i op til 7 dage, hvorfor i.v. indgift af pantoprazol bør seponeres så hurtigt som muligt og erstattes af 40 mg oral pantoprazol.

**Dosering**

Ulcus ventriculi og ulcus duodeni, refluksesofagit

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

Zollinger-Ellison-syndrom og andre patologisk hypersekretoriske tilstande

Til langtidsbehandling af Zollinger-Ellison-syndrom og andre patologisk hypersekretoriske tilstande bør patienter begynde behandlingen med 80 mg Pantoprazole "Stada" dagligt. 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 temporær øgning af dosis til over 160 mg pantoprazol er mulig, men bør ikke opretholdes længere end nødvendigt for opnåelse af passende syrekontrol.

I tilfælde, hvor hurtig syrekontrol er påkrævet, er en startdosis på 2 x 80 mg Pantoprazole "Stada" tilstrækkelig til at opnå en reduktion af syresekretionen til målintervallet (<10 mEq/time) inden for en time hos flertallet af patienterne.

*Særlige patientgrupper*

*Ældre*

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

*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).

*Pædiatrisk population*

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

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

**Administration**

En opløsning, som er klar til brug, tilberedes ved at injicere 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. For instruktion vedrørende tilberedning, se pkt. 6.6. Den tilberedte opløsning kan indgives direkte eller efter yderligere tilblanding af 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Efter tilberedning skal opløsningen bruges indenfor 12 timer.

Præparatet bør 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. signifikantutilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysphagi, haematemesis, anæmi eller melæna) bør 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 regelmæssigt under behandlingen med pantoprazol. I tilfælde af stigning i leverenzymværdierne bør 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 intragastrisk pH-afhængig (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 Pantoprazole "Stada" 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, 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 stille og kan blive overset. 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 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 øgning 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.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelrelateret reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapporteret i forbindelse med pantoprazol med hyppigheden ikke kendt (se pkt. 4.8).

I forbindelse med ordinationen skal patienten informeres om tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner.

Hvis der opstår tegn og symptomer på disse reaktioner, skal pantoprazol seponeres med det samme og en alternativ behandling overvejes.

Subakut Kutan Lupus Erythematosus SCLE)

Protonpumpe-hæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis læsioner forekommer, 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 Pantoprazole "Stada". 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 Pantoprazole "Stada" 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.

Indholdsstoffer

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 nedsætte absorptionen af lægemidler, hvor den orale biotilgængelighed er grastrisk pH-afhængig, f.eks. nogle azol-svampemidler, som ketoconazol, itraconazol, posaconazol og andre lægemidler 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 pantoprazol dosis på 20 mg bør ikke overskrides. Det kan være nødvendigt at justere dosis af HIV protease-hæmmeren.

Koumarinantikoagulantia (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

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 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 ethinyl estradiol 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 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), eller ikke forstyrrer 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 tetrahydrocannabinol (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 under graviditet.

Amning

Dyreforsøg har vist, at pantoprazol udskilles i brystmælk. Det er uvist, om pantoprazol udskilles i human modermælk, men det er rapporteret. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Beslutningen om enten at afslutte amning eller at afslutte/afstå fra pantoprazol behandling, skal vurderes ved at opgøre fordelen ved amning for barnet overfor fordelen af pantoprazol 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 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**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Liste over bivirkninger i tabelform

I nedenstående tabel er bivirkningerne 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).

For alle bivirkninger der er rapporteret efter markedsføring, er det ikke muligt at angive nogen bivirkningsfrekvens, de er derfor nævnt med frekvensen ”ikke kendt”.

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 pkt. 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 | Diaré 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. |  | Leverskade, gulsot, leversvigt. |
| ***Hud og subkutant væv*** |  | Udslæt/eksantem/ eruptioner, kløe. | Urticaria, angioødem. |  | Stevens-Johnson syndrom, Lyell syndrome, Lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP). 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. |  | Muskelkramper 2). |
| ***Nyrer og urinveje*** |  |  |  |  | Tuboluinterstitiel nephritis (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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

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.

Behandling

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 virkning på parietalcellernes protonpumper.

Pantoprazol omdannes til dets aktive form i det sure miljø i parietalcellerne, hvor det hæmmer H+/K+-ATPase enzymet, f.eks. det sidste stadie i produktionen af saltsyre i maven. Hæmningen er dosis-afhængig og indvirker både på den basale og den stimulerede syresekretion. De fleste patienter opnår symptomfrihed inden for 2 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 celle receptor niveauet, kan stoffet påvirke saltsyresekretionen uafhængigt af stimulationen fra andre stoffer (acetylcholin, histamin, gastrin). Virkningen er den samme enten produktet 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 usædvanlig stor forøgelse forekommer imidlertid kun i enkeltstående tilfælde. Som resultat heraf er en svag til moderat forøgelse af antallet af specifikke endokrine (ECL) celler i maven set hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (simpel til adenomatoid hyperplasi). Ifølge forsøg, som er udført indtil nu, er dannelsen af carcinoide forstadier (atypisk hyperplasi) og ventrikelcarcinoider, som er fundet i dyreforsøg, imidlertid ikke set hos mennesker i langtidsbehandling i de hidtil udførte forsøg (se pkt. 5.3).

Indflydelse på skjoldbruskkirtlens endokrinologiske parametre kan ved langtidsbehandling over 1 år med pantoprazol, 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 plasmakoncentrations-kurven omkring 6 gange højere for dårlige omsættere end hos individer med et funktionsdygtigt CYP2C19 enzym (hurtige omsættere). Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration blev øget med omkring 60 %. Disse fund har ingen betydning for dosologien 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 faktor 5-7 hos patienter med levercirrose (klasse A og B ifølge Child), steg den maksimale serumkoncentration kun let med 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 enkeltdosis på 0,8-1,6 mg pantoprazol/kg legemsvægt i.v. til børn mellem 2 og 16 sås ikke signifikant sammenhæng mellem pantoprazolclearance og børnenes alder og vægt. AUC og volumenfordeling svarer til værdierne set hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data, baseret på konventionelle studier af safety farmakologi, gentagen dosis toksicitet og gentoksicitet, tyder ikke på specielle risici for mennesker.

I et to årigt karcinogenitetsforsøg på rotter fandt man neuroendokrin neoplasi. 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 behandling. I to-års studierne blev et forøget antal af levertumorer set hos rotter og hunmus, hvilket blev tolket som en konsekvens af pantoprazols høje metaboliske omsætning i leveren.

En beskeden forøgelse af de neoplastiske forandringer af thyreoidea blev set i den gruppe rotter, der fik den højeste dosis (200 mg/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 graviditet. Som en konsekvens heraf øgedes koncentrationen af pantoprazol i fosteret kort før fødslen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

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

Efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er opløsningen fysisk og kemisk stabil i 24 timer ved stuetemperatur (25 °C ± 2 °C).

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel bør opløsningen bruges øjeblikkeligt.

Bruges opløsningen ikke med det samme, har brugeren det fulde ansvar for korrekt opbevaringstid og -temperatur, indtil opløsningen anvendes.

**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 rekonstitutionog fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml klart hætteglas med aluminiumslåg og grå gummiprop indeholdende 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: 1, 5, 10 eller 50 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 indeholdende pulveret. Udseende af præparatet efter tilberedning er en klar, gullig opløsning. Denne opløsning kan indgives direkte eller kan indgives efter yderligere tilblanding af 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 55 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Beholdere af glas eller plastik bør anvendes ved fortynding.

Efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding er opløsningen fysisk og kemisk stabil i 24 timer ved 25 °C.

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel bør opløsningen bruges øjeblikkeligt.

Pantoprazole "Stada" 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 der er tilbageværende produkt i beholderen, eller hvis der er synlige tegn på nedbrydning af lægemidlet (f.eks. uklar væske eller bundfald), skal produktet kasseres i henhold til lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67908

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-