

30. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pantoprazol "Kalceks", pulver til injektionsvæske, opløsning**

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

32783

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pantoprazol "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg pantoprazol (som natriumsesquihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvid eller næsten hvid ensartet, porøs kage.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pantoprazol er indiceret til voksne til:

* refluksøsofagitis.
* ulcus ventriculi og ulcus duodeni.
* Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske hypersekretoriske tilstande.

**4.2 Dosering og administration**

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

Pantoprazol anbefales kun, hvis oral administration ikke er hensigtsmæssig. Der foreligger data for intravenøs anvendelse i op til 7 dage. Intravenøs behandling med pantoprazol skal derfor seponeres og erstattes af 40 mg pantoprazol peroralt, så snart det er muligt.

**Dosering**

*Ulcus ventriculi og ulcus duodeni, refluksøsofagitis*

Den anbefalede dosis er 40 mg pantoprazol daglig.

*Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske hypersekretoriske tilstande*

Ved langtidsbehandling af Zollinger-Ellisons syndrom og andre patologiske hypersekretoriske tilstande er den anbefalede startdosis 80 mg pantoprazol daglig. Herefter kan dosis op- eller nedtitreres afhængig af den målte mavesyresekretion. Daglige doser på over 80 mg bør deles og gives som to daglige administrationer. En midlertidig forøgelse af dosis til over 160 mg pantoprazol er mulig, men bør ikke anvendes længere end nødvendigt for at sikre tilstrækkelig regulering af mavesyren.

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

Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Den daglige dosis bør ikke overstige 20 mg pantoprazol hos patienter, der lider af svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Pantoprazols sikkerhed og virkning administreret intravenøst hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Pantoprazol bør derfor ikke anvendes til børn i alderen under 18 år. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**Administration**

Intravenøs anvendelse.

Dette lægemiddel skal rekonstitueres eller rekonstitueres og fortyndes før brug. Det skal administreres intravenøst over 2-15 minutter.

For instruktioner om rekonstitution eller rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**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 derved forsinke diagnosen. Ved tilstedeværelsen af alarmerende symptomer (f.eks. væsentligt og utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysfagi, hæmatemese, anæmi eller melæna) samt ved formodet eller påvist ulcus ventriculi skal malign sygdom udelukkes.

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

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør leverenzymerne monitoreres under behandlingen. Hvis antallet af leverenzymer stiger, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med HIV-proteasehæmmere

Samtidig behandling med pantoprazol og HIV-proteasehæmmere (som f.eks. atazanavir), hvis absorbtion er afhængig af en lav mavesyre-pH, frarådes på grund af den kraftigt reducerede biotilgængelighed (se pkt. 4.5).

Gastroenteritis forårsaget af bakterier

Behandling med pantoprazol kan føre til en let øget risiko for gastroenteritis forårsaget af bakterier som Salmonella, Campylobaktor eller *C. difficile*.

Hypomagnesiæmi

Der er kun sjældent rapporteret om alvorlig hypomagnesiæmi hos patienter, der er blevet behandlet med protonpumpehæmmere (PPI’er), som f.eks for pantoprazol, i mindst tre måneder, men i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige tegn på hypomagnesiæmi, som f.eks. træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi, kan forekomme, men disse kan komme snigende og let blive overset. Hypomagnesiæmi kan føre til hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter forbedres hypomagnesiæmien (og hypomagnesiæmi-associeret hypokalcæmi og/eller hypokaliæmi) efter magnesiumtilskud og seponering af PPI.

Hos patienter, som forventes at være i behandling over længere tid, eller som tager PPI’er sammen med digoxin eller lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika), bør det overvejes at måle magnesiumniveauet, inden behandlingen med PPI’er påbegyndes, samt regelmæssigt i løbet af behandlingen.

Knoglefrakturer

Protonpumpehæmmere kan, især ved langtidsbehandling med høje doser (over 1 år), i mindre grad øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygsøjlefrakturer hos især ældre eller ved tilstedeværelsen af andre kendte risikofaktorer. Observationsstudier indikerer, at protonpumpehæmmere kan øge den samlede risiko for fraktur med 10‑40 %. En del af denne risikoforøgelse kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose skal behandles i henhold til de gældende kliniske retningslinjer, og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis der optræder læsioner, navnlig på hudområder, som er udsat for sol, og disse er ledsaget af artralgi, skal patienten straks søge læge, som bør overveje at seponere Pantoprazol "Kalceks". SCLE, der er opstået efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer, kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Interferens med laboratorieprøver

Et forhøjet chromogranin A (CgA)-niveau kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør behandlingen med Pantoprazol "Kalceks" afbrydes mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis CgA- og gastrin-niveauet ikke er vendt tilbage til referenceområdet efter den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af behandlingen med protonpumpehæmmeren.

Hjælpestoffer

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

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

Lægemidler med pH-afhængig absorptionsfarmakokinetik

På grund af omfattende og langvarig hæmning af mavesyresekretionen kan pantoprazol reducere absorptionen af lægemidler, hvis orale biotilgængelighed beror på en lav mavesyre-pH (f.eks. visse antimykotika af azoltypen som ketoconazol, itraconazol, posaconazol og andre lægemidler, f.eks erlotinib).

HIV-proteasehæmmere

Samtidig behandling med pantoprazol og HIV-proteasehæmmere (som f.eks. atazanavir), hvis absorbtion er afhængig af en lav mavesyre-pH, frarådes på grund af den kraftigt reducerede biotilgængelighed (se pkt. 4.4). Hvis atazanavir i kombination med en HIV-protonpumpehæmmer ikke kan undgås, bør behandlingen gives under nøje klinisk monitorering (f.eks. viral load). Dosis må ikke overstige 20 mg pantoprazol pr. dag. Det kan være nødvendigt at justere dosis af HIV‑proteasehæmmere.

Coumarin-antikoagulantia (phenprocoumon eller warfarin)

Samtidig administration af pantoprazol med warfarin eller phenprocoumon havde ingen indflydelse på farmakokinetikken af warfarin, phenprocoumon eller International Normalised Ratio (INR). Der er dog blevet rapporteret om enkeltstående tilfælde af stigning i INR og protrombintid hos patienter, der modtag PPI’er og warfarin eller phenprocoumon samtidigt. Stigninger i INR og protrombintid kan føre til unormal blødning og endda død. Patienter, der behandles med pantoprazol og warfarin eller phenprocoumon, skal muligvis overvåges for stigninger i INR og protrombintid.

Methotrexat

Det er blevet rapporteret at samtidig brug af højer doser methotrexat (f.eks. 300 mg) og protonpumpehæmmere kan hæve methotrexatniveauet hos visse patienter. Derfor bør midlertidig afbrydelse af behandlingen med pantoprazol overvejes, når der anvendes højde doser methotrexat, f.eks. til behandling af cancer og psoriasis.

Andre interaktionsstudier

Pantoprazol metaboliseres overvejende i leveren via cytokrom P450-enzymsystemet. Den primære metaboliseringsvej er CYP2C19-katalyseret demetylering. Andre metaboliseringsveje indbefatter oxidation katalyseret af CYP3A4.

Interaktionsstudier med lægemidler, der også metaboliseres ad disse veje, 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 præparater, der metaboliseres via det samme enzymsystem, kan ikke udelukkes.

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

Der er ikke blevet konstateret interaktion med samtidigt administrerede antacida.

I interaktionsstudier med samtidig administration af pantoprazol og et af de respektive antibiotika (clarithromycin, metronidazol, amoxicillin) blev der ikke fundet klinisk relevante interaktioner.

Lægemidler der hæmmer eller inducerer CYP2C19

CYP2C19-hæmmere, såsom fluvoxamin, kan øge den systemiske eksponering af pantoprazol. En reduktion af dosis bør overvejes hos patienter, der er i langvarig behandling med høje doser af pantoprazol, eller har nedsat leverfunktion.

Enzyminducere, der påvirker CYP2C19 og CYP3A4, såsom rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*) kan reducere plasmakoncentrationerne af PPI’er, som metaboliseres 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). For en sikkerheds skyld bør pantoprazol undgås under graviditeten.

Amning

De tilgængelige data fra dyreforsøg viser, at pantoprazol/metabolitter udskilles i mælk. Data for udskillelse af pantoprazol/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Udskillelse i human mælk er dog blevet rapporteret. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal 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 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**

Pantoprazol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme bivirkninger i form af svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Hvis patienten oplever disse, må denne ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Cirka 5 % af patienterne kan forvente at få bivirkninger.

De bivirkninger, som er indberettet for pantoprazol, fremgår af tabellen nedenfor og er inddelt efter hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen som følger: Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

For bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er det ikke muligt at angive hyppigheden, og de er derfor nævnt med hyppigheden "ikke kendt".

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført med faldende sværhedsgrad.

| **Hyppighed**  **System-organklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Agranulocytose | Trombocytopeni; Leukopeni; Pancytopeni |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed (inklusive anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock) |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Hyperlipidæmi og forhøjede lipider (triglycerider, kolesterol); Vægtforandringer |  | Hyponatriæmi; Hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4); Hypokalcæmi(1); Hypokaliæmi(1) |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Søvnforstyrrelser | Depression (og forværring deraf) | Desorientering (og forværring deraf) | Hallucinationer; Konfusion (især hos disponerede patienter, samt forværring af eksisterende symptomer) |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine; Svimmelhed | Smagsforstyrrelser |  | Paræstesi |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrelser/sløret syn |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Funduskirtel-polypper (benigne) | Diarré; Kvalme/opkastning; Udspilet abdomen og oppustethed; Obstipation; Mundtørhed; Smerter og ubehag i abdomen |  |  | Mikroskopisk colitis |
| **Lever og galdeveje** |  | Forhøjede leverenzymer (transaminaser, γ‑GT) | Forhøjet bilirubin |  | Hepatocellulær skade; Ikterus; Leversvigt |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt / eksantem / eruption; Pruritus | Urticaria; Angioødem |  | Stevens-Johnsons syndrome; Lyell-syndrom; Erythema multiforme; Fotosensibilitet; Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4); Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Fraktur i hofte; Håndled eller rygsøjle (se pkt. 4.4) | Artralgi; Myalgi |  | Muskelkramper(2) |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | Interstitiel nefritis (med mulig progression til nyresvigt) |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Gynækomasti |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Tromboflebitis ved injektionsstedet | Asteni; Træthed og utilpashed | Forhøjet kropstemperatur; Perifert ødem |  |  |

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

(2) Muskelkramper 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:

LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen kendte symptomer på overdosering hos mennesker.

Systemisk eksponering for op til 240 mg administreret intravenøst over 2 minutter var veltolereret. Da pantoprazol overvejende bindes til protein, kan det ikke umiddelbart fjernes ved dialyse.

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Syrerelaterede sygdomme, protonpumpehæmmere,

ATC-kode: A02BC02.

Virkningsmekanisme

Pantoprazol er et substitueret benzimidazol, som hæmmer sekretion af saltsyre i ventriklen ved specifikt at blokere parietalcellernes protonpumper.

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

Farmakodynamiske virkninger

Gastrinværdierne ved faste stiger under behandling med pantoprazol. Ved kortere tids behandling vil værdierne i de fleste tilfælde ikke overstige øvre normalgrænse. Ved 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 (ECL – enterochromaffin-lignende) celler i ventriklen set hos et mindretal af patienterne under langtidsbehandling (simpel til adenomatoid hyperplasi). Dannelsen af karcinoide prækursorer (atypisk hyperplasi) og ventrikelkarcinoider, som sås i dyreforsøg (se pkt. 5.3), er dog endnu ikke set hos mennesker i de hidtil udførte kliniske studier.

Under behandling med antisekretoriske lægemidler stiger koncentrationen af gastrin i serum som reaktion på den nedsatte syresekretion. Derudover stiger CgA-niveauet på grund af den nedsatte gastriske aciditet. Det forhøjede CgA-niveau kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer.

Den foreliggende publicerede dokumentation indikerer, at behandling med protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at give mulighed for, at CgA-niveauer, som kan være falskt forhøjede som følge af PPI-behandling, kan vende tilbage til referenceområdet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generel farmakokinetik

Der er ingen variation i farmakokinetikken efter enkelt og gentagen administration. I dosisområdet 10 til 80 mg er pantoprazol plasmakinetik lineær efter såvel peroral som intravenøs administration.

Fordeling

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

Biotransformation

Pantoprazol metaboliseres næsten udelukkende i leveren. Den primære metaboliseringsvej er CYP2C19-katalyseret demetylering med efterfølgende sulfatkonjugation. En anden metaboliseringsvej indbefatter oxidation katalyseret af CYP3A4.

Elimination

Den terminale halveringstid er ca. 1 time, og clearance er ca. 0,1 l/time/kg. Der var enkelte forsøgspersoner med forsinket eliminering. På grund af pantoprazols specifikke binding af til protonpumperne i de parietale celler, svarer halveringstiden for eliminering ikke til 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 længere for den primære metabolit (ca. 1,5 time) end for pantoprazol.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat metabolisme*

Ca. 3 % af befolkningen i Europa mangler et velfungerende CYP2C19-enzym og har derfor dårlig metabolisme. Hos disse personer katalyseres pantoprazols metabolisme formentlig hovedsagligt af CYP3A4. Efter administration af en enkelt dosis på 40 mg pantoprazol var det gennemsnitlige areal under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) ca. 6 gange højere for forsøgspersoner med dårlig metabolisme end for forsøgspersoner med et velfungerende CYP2C19-enzym og dermed god metabolisme. Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration var forhøjet med ca. 60 %. Disse fund har ingen indflydelse på doseringen af pantoprazol.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion anbefales ikke ved administration af pantoprazol til patienter med nedsat nyrefunktion (inklusive dialysepatienter). Som hos raske frivillige 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.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Selv om halveringstiden hos patienter med levercirrose (Child-Pugh-klasse A og B), steg til mellem 7 og 9 timer, og AUC-værdierne steg med en faktor 5‑7, steg den maksimale serumkoncentration kun med en faktor 1,5 sammenlignet med raske forsøgspersoner.

*Ældre*

En lille stigning i AUC og Cmax hos ældre frivillige forsøgspersoner sammenlignet med yngre anses ligeledes ikke for at være klinisk relevant.

*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 sammenhæng mellem clearance af pantoprazol og alder eller vægt. AUC og fordelingsvolumen svarede til data fra voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

I de toårige karcinogenicitetsforsøg med rotter blev der påvist neuroendokrin neoplasi. Desuden blev der i formaven hos rotter fundet planocellulært papillom. Den mekanisme, der bevirker, at substituerede benzimidazoler danner ventrikelkarcinoider, er undersøgt nøje, hvilket førte til den konklusion, at det er en sekundær reaktion på de massivt forhøjede serumgastrinkoncentrationer, som forekommer hos rotter under behandling med kronisk høje doser. I de toårige forsøg med gnavere sås en øget forekomst af levertumorer hos rotter og hos hunmus, hvilket blev fortolket som en konsekvens af pantoprazols høje omsætningshastighed i leveren.

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

I et peri‑/postnatalt reproduktionsstudie med rotter, som var designet til at vurdere knogleudvikling, blev der set tegn på toksicitet hos afkommet (mortalitet, lavere gennemsnitlig kropsvægt, lavere gennemsnitlig øgning af kropsvægt og reduceret knoglevækst) ved eksponeringer (Cmax) på omtrent to gange den humane eksponering. Ved rekonvalescensperiodens afslutning var knogleparametrene ens i alle grupperne, og kropsvægt havde ligeledes en tendens til reversabilitet efter en rekonvalescensperiode uden behandling. Den øgede mortalitet er kun blevet rapporteret for rotteunger inden fravænning (op til 21 dage gamle), hvilket anslås at korrespondere med spædbørn på en alder op til 2 år. Relevansen af dette fund hos den pædiatriske population er uklar. I et tidligere peri‑/postnatalt forsøg 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.

Forsøgene viste ingen tegn på nedsat fertilitet eller teratogene virkninger.

Passagen over placenta blev undersøgt hos rotter, og det blev konstateret at denne øges ved fremskreden gestationsalder. Som følge heraf øges koncentrationen af pantoprazol hos fostret kort før fødslen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcitrat

Mannitol (E 421)

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**

2 år.

Opbevaringstid efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion er dokumenteret i 24 timer ved

2-8 °C og 25 °C.

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion og fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til injektion er dokumenteret i 24 timer ved 2-8 °C og 12 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar, og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart, farveløst hætteglas (type I) med en kapacitet på 10 ml.

Hætteglasset er lukket med prop af bromobutylgummi og forseglet med afrivningslåg af aluminium/polypropylen.

Hætteglasset er pakket i ydre karton.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10 og 50 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Den brugsfærdige opløsning fremstilles ved at tilsætte 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion til hætteglasset med pulveret. Den klargjorte opløsning kan administreres direkte eller efter blanding med 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til injektion.

Den klargjorte opløsning skal kontrolleres visuelt før brug. Efter rekonstitution fremstår præparatet som en klar, gullig opløsning. Der må kun anvendes klare opløsninger, der er fri for partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67091

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-