

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Accord 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natriumsesquihydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie
Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazol Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met:

- Reflux-oesofagitis.
- Ulcus ventriculi en ulcus duodeni.
- Syndroom van Zollinger-Ellison en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet onder passend medisch toezicht worden toegediend door een medisch beroepsbeoefenaar. De intraveneuze toediening van pantoprazol wordt alleen aanbevolen indien orale toediening niet geschikt is. Gegevens zijn beschikbaar over intraveneus gebruik voor maximaal 7 dagen. Zodra orale behandeling mogelijk is, moet daarom de behandeling met pantoprazol iv worden gestaakt en moet in plaats daarvan 40 mg pantoprazol p.o. worden toegediend.

Dosering

Ulcus ventriculi en ulcus duodeni, reflux-oesofagitis

De aanbevolen intraveneuze dosering bedraagt één injectieflacon pantoprazol 40 mg per dag.

Syndroom van Zollinger-Ellison en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie

Voor de langetermijn behandeling van Zollinger-Ellison syndroom en andere pathologische aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie, dienen patiënten hun behandeling te starten met een dagelijkse dosis van 80 mg pantoprazol. Daarna kan de dosering naar behoefte omhoog of omlaag getitreerd worden, op geleide van metingen van de maagzuursecretie. Met doses boven 80 mg per dag dient de dosis verdeeld te worden en tweemaal per dag gegeven te worden. Een tijdelijke verhoging van de dosering boven 160 mg pantoprazol is mogelijk, maar dient niet langer dan nodig te worden toegediend voor adequate zuurbeheersing.

Wanneer snelle zuurbeheersing nodig is, is een startdosering van 2 x 80 mg pantoprazol voldoende om bij de meerderheid van de patiënten binnen één uur een vermindering van de zuurafgifte te bereiken tot het gewenste doelbereik (<10 mEq/u).

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met leverinsufficiëntie

Een dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (een halve injectieflacon pantoprazol) dient niet te worden overschreden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pantoprazol Accord 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie in kinderen jonger dan 18 jaar is niet aangetoond. Daarom wordt daarom het gebruik van pantoprazol afgeraden bij patiënten jonger dan 18 jaar.

De op dit moment beschikbare data zijn beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen aanbeveling met betrekking tot de dosering worden gedaan.

Wijze van toediening

Een gebruiksklare oplossing voor injectie wordt bereid in 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie. Voor bereidingsinstructies zie rubriek 6.6. De bereide oplossing kan direct worden toegediend of eerst worden gemengd met 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie of 55 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor injectie.

Na bereiding van de oplossing moet de oplossing binnen 12 uur gebruikt worden.

De injectie met dit geneesmiddel dient intraveneus te worden toegediend gedurende 2 tot 15 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor gesubstitueerde benzimidazolen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maligniteit van de maag

Symptomatische reactie op pantoprazol kan de symptomen van een maligniteit van de maag maskeren en kan de diagnose vertragen. Bij aanwezigheid van elk alarmsymptoom (bv. Significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melena) en wanneer een maagzuur wordt vermoed of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten.

Verder onderzoek dient te worden overwogen als de symptomen, ondanks adequate behandeling, voortduren.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd tijdens behandeling met pantoprazol. Bij stijging van de leverenzymen moet de behandeling met pantoprazol worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met HIV-proteaseremmers

Vanwege significante vermindering in biologische beschikbaarheid is het niet aanbevolen om pantoprazol en HIV protease-remmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure gastrische pH, zoals atazanavir, tegelijk toe te dienen (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Behandeling met pantoprazol kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties die veroorzaakt worden door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter* of *C. difficile*.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met protonpompremmers (PPI's) zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en hypomagnesiëmie-geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

Botfracturen

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatoire studies suggereren dat protonpompremmers het algehele risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

Ernstige huidreacties ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR's)

In verband met pantoprazol zijn ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) – gemeld met onbekende frequentie, die mogelijk levensbedreigend of fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen, en moeten ze nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet het gebruik van pantoprazol onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met pantoprazol ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met pantoprazol stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Waarschuwing voor hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie farmacokinetiek

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol interfereren met de absorptie van geneesmiddelen waarvan de orale biologische beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH, bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

HIV proteaseremmers

Vanwege significante vermindering in biologische beschikbaarheid is het niet aanbevolen om pantoprazol en HIV-protease-remmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH zoals atazanavir, tegelijk toe te dienen (zie rubriek 4.4). Als de combinatie van HIV protease-remmers met protonpompremmers onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische monitoring aanbevolen (bv. viruslast). Een dosering van 20 mg pantoprazol per dag dient niet te worden overschreden. Dosering van de HIV- protease-inhibitor moet mogelijk worden aangepast.

Coumarine-anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon heeft geen invloed gehad op de farmacokinetiek of INR ('international normalized ratio') van warfarine of fenprocoumon. Echter, er zijn meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die protonpompremmers en warfarine of fenprocoumon gelijktijdig kregen. Verhogingen in INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloeding en zelfs tot overlijden. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk worden gemonitord op toename in INR en protrombinetijd

Methotrexaat

Er werd gemeld dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten het gehalte aan methotrexaat kan doen verhogen. Daarom moet mogelijk een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen worden wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever via het cytochroom P450 enzymstelsel. De voornaamste metabole route is demethylering door CYP2C19. Andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die ook via deze metabole routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine en een oraal anticonceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, gaven geen aanwijzing voor klinisch significante interacties.

Een interactie van pantoprazol met andere geneesmiddelen of medicinale stoffen, die via hetzelfde enzymstelsel worden gemetaboliseerd, kan niet worden uitgesloten.

De resultaten van een reeks interactiestudies geven aan dat pantoprazol het metabolisme van stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) niet beïnvloedt en evenmin interfereert met de p-glycoprotéïne gerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren tevens geen interacties met gelijktijdig ingenomen antacida.

Interactiestudies zijn gedaan naar het gelijktijdig toedienen van pantoprazol met de volgende antibiotica: claritromycine, metronidazol, amoxicilline. Er werden geen klinisch relevante interacties gevonden.

Geneesmiddelen die CYP2C19 kunnen remmen of induceren

Remmers van CYP2C19 zoals fluvoxamine kunnen de systemische blootstelling van pantoprazol verhogen. Een dosisreductie kan worden overwogen voor patiënten met langdurige behandeling met hoge doses pantoprazol, of met leverinsufficiëntie.

Enzyminduceerders met een effect op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicin en Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan de plasmaconcentraties verlagen van protonpompremmers die worden gemetaboliseerd via deze enzymstelsels.

Inferentie met laboratoriumtesten

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij sommige urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die pantoprazol gebruiken. Overweeg een alternatieve methode om positieve resultaten te bevestigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een redelijke hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) geven geen indicatie voor malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van pantoprazol. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van pantoprazol tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Uit dierstudies blijkt dat pantoprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor de pasgeborenen/kinderen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten van behandeling met pantoprazol gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met pantoprazol voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werden er geen aanwijzingen gevonden van verminderde vruchtbaarheid na de toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pantoprazol heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen bijwerkingen optreden zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen (zie rubriek 4.8). Patiënten die bijwerkingen krijgen, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Naar verwachting zal ongeveer 5% van de patiënten te maken krijgen met bijwerkingen.

De onderstaande tabel geeft een lijst weer van de gemelde bijwerkingen met pantoprazol, ingedeeld volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Het is niet mogelijk een frequentie toe te kennen aan alle bijwerkingen die tijdens post-marketing zijn gemeld. Daarom worden deze vermeld in de frequentiegroep "niet bekend".

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinisch onderzoek en tijdens post-marketing.

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem / orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (incl. anafylactische reacties en shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en verhoging van lipidegehalten (triglyceriden, cholesterol), gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); hypocalciëmie ⁽¹⁾ ; hypokaliëmie ⁽¹⁾
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (of verergering daarvan)	Desoriëntatie (of verergering daarvan)	Hallucinatie, verwardheid (vooral bij gepredisponeerde patiënten, evenals de verslechtering van deze symptomen als ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem / orgaanklasse					
Oogaandoeningen			Visusstoornissen / wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Opgezette buik en opgeblazen gevoel, constipatie, droge mond, buikpijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Toename van leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogd bilirubine		Hepatocellulair letsel, geelzucht, hepatocellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag / exantheem / eruptie, pruritus	Urticaria, angio-oedeem		Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom, (TEN); Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); erythema multiforme, fotosensitiviteit, subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Heup-, pols- of wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)	Arthralgie, myalgie		Spierspasme ⁽²⁾
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulolinterstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Tromboflebitis op de plaats van injectie	Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur, perifeer oedeem		

1. Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kunnen in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie
2. Spierspasmen als gevolg van een verstoring in de elektrolytenhuishouding

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Er zijn geen symptomen bekend van overdosering bij de mens.

Systemische blootstelling aan doses tot 240 mg die in 2 minuten intraveneus werden toegediend, werden goed verdragen.

Doordat pantoprazol sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk te dialyseren.

Behandeling:

In geval van overdosering met klinische symptomen van intoxicatie kunnen afgezien van symptomatische en ondersteunende behandeling geen specifieke therapeutische aanbevelingen worden gedaan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers. ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerde benzimidazol dat de secretie van zoutzuur in de maag remt door een specifieke blokkade van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in de actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het enzym H⁺/K⁺-ATPase remt, dat wil zeggen in het laatste stadium van de zoutzuurproductie in de maag. De remming is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken symptoomvrij. Zoals bij andere protonpompremmers en H₂-antagonisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaging van de zuurgraad in de maag en daardoor een verhoging van de gastrinespiegel evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol distaal van het celreceptorniveau werkt, is de remming van de maagzuursecretie onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Dit effect is gelijk na orale of intraveneuze toediening.

Farmacodynamische effecten

De gastrinewaarden in nuchtere toestand stijgen tijdens behandeling met pantoprazol. Tijdens kortdurend gebruik overschrijden deze waarden meestal niet de normale bovengrens. Tijdens lange termijn behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een overmatige verhoging komt echter alleen in geïsoleerde gevallen voor, met als resultaat dat bij een minderheid van de gevallen een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene cellen (ECL) in de maag wordt waargenomen gedurende langdurige behandeling (lijkend op adenomatoïde hyperplasie). Echter,

volgens de tot nu toe uitgevoerde onderzoeken is de vorming van carcinoïd precursors (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden, die gevonden werden tijdens dierproeven (zie rubriek 5.3), niet bij mensen waargenomen.

Op basis van de resultaten van dieronderzoek kan de invloed van langetermijn (langer dan een jaar) behandeling met pantoprazol op endocriene parameters van de schildklier niet volledig uitgesloten worden.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetiek

De farmacokinetiek varieert niet na enkelvoudige of herhaalde toediening. In het dosisbereik van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair, zowel na orale als na intraveneuze toediening.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van pantoprazol is ongeveer 98%. Het distributievolume is ongeveer 0,15 l/kg.

Biotransformatie

De stof wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd door de lever. De voornaamste metabole route is demethylering door CYP2C19 met de daaropvolgende sulfaatconjugering. Andere metabole routes omvatten onder andere oxidatie door CYP3A4.

Eliminatie

Terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur en de klaring is ongeveer 0,1 l/u/kg. Er waren weinig gevallen van personen met een vertraagde eliminatie. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen van de pariëtale cellen, correleert de eliminatie halfwaardetijd niet met de veel langer aanhoudende werkingsduur (remming van de zuursecretie).

Renale eliminatie vertegenwoordigt de voornaamste excretieroute (ongeveer 80%) voor de metabolieten van pantoprazol. De rest wordt via de feces uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet in zowel het plasma als de urine is desmethylpantoprazol, dat geconjugeerd wordt met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Specifieke populaties

Slechte metabolisierders

Bij ongeveer 3% van de Europese bevolking ontbreekt een functioneel CYP2C19-enzym. Dit zijn zogeheten slechte metabolisierders. Bij deze patiënten wordt het metabolisme van pantoprazol waarschijnlijk vooral gekatalyseerd door CYP3A4. Na een enkelvoudige toediening van 40 mg pantoprazol was het belangrijkste gebied onder de plasmaconcentratietijdcurve bij slechte metabolisierders ongeveer 6 maal hoger dan bij patiënten met een functioneel CYP2C19-enzym (goede metabolisierders). De gemiddelde plasmapijkconcentraties waren ongeveer 60% hoger. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van pantoprazol.

Nierinsufficiëntie

Verlaging van de dosering wordt niet aangeraden wanneer pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie (waaronder dialysepatiënten). Net als bij gezonde personen is de halfwaardetijd van pantoprazol bij deze mensen kort. Uitsluitend zeer kleine hoeveelheden pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de belangrijkste metabooliet een matig verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), is de uitscheiding nog steeds snel en dus treedt er geen accumulatie op.

Leverinsufficiëntie

Hoewel de halfwaardetijden bij patiënten met levercirrose (klasse A en B volgens Child) toenamen tot tussen 7 en 9 uur en de AUC-waarden met een factor 5 tot 7 toenamen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,5 vergeleken met gezonde proefpersonen.

Ouderen

Een lichte toename van AUC en C_{max} bij oudere vergeleken met jongere proefpersonen is ook niet klinisch relevant.

Pediatrische patiënten

Na toediening van enkelvoudige intraveneuze doses van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol bij kinderen in de leeftijd van 2-16 jaar was er geen significant verband tussen de pantoprazol-klaring en leeftijd of gewicht. De AUC en het verdelingsvolume kwamen overeen met de gegevens van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Bij de tweejarige carcinogeniteitsonderzoeken werden bij ratten neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Daarnaast werden plaveiselcelpapillomen aangetroffen in de voormaag van ratten. Na zorgvuldig onderzoek naar het mechanisme kan geconcludeerd worden dat de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen een secundaire reactie is op de sterk gestegen serumgastrinespiegels die optreden bij de rat tijdens de chronische behandeling met hoge doses. Bij de tweejarige onderzoeken met knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten en bij vrouwtjesmuizen. Dit werd toegeschreven aan het snelle metabolisme van pantoprazol in de lever.

Een lichte toename van neoplastische veranderingen in de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die werd behandeld met de hoogste dosering (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata wordt in verband gebracht met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Aangezien de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden er geen schildklierbijwerkingen verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C_{max}) van ongeveer dubbel de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het eind van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar voor alle groepen en was het lichaamsgewicht ook geneigd zich te herstellen na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De toegenomen mortaliteit is alleen gemeld bij rattenjongen vóór het spenen (tot 21 dagen oud), wat naar schatting overeenkomt met baby's tot 2 jaar oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de pediatrische populatie. Een eerder peri-

postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses bracht geen bijwerkingen aan het licht bij 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5 mg/kg in deze studie.

Onderzoek leverde geen aanwijzingen voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten op.

Het doordringen in de placenta is onderzocht bij ratten en dit bleek toe te nemen bij gevorderde dracht. Als gevolg hiervan is de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte verhoogd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (Voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Na reconstitutie, of reconstitutie en verdunning, is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond voor 12 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt, tenzij opening en verdunning op een dusdanige manier heeft plaatsgevonden dat het risico van microbiële besmetting is uitgesloten.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige, glazen injectieflacon type I van 10 ml, afgesloten met een grijze broombutylrubberen stop en een aluminium dop, met 40 mg poeder voor oplossing voor injectie.

Verpakkingsgroottes:

1 injectieflacon
10 injectieflacons
20 injectieflacons
50 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid door 10 ml natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) te injecteren in de injectieflacon met het poeder. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, gelige oplossing. Deze oplossing kan direct worden toegediend of eerst worden gemengd met 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie of 55 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor injectie. Voor het verdunnen dient een glazen of plastic injectieflacon gebruikt te worden.

Na reconstitutie, of reconstitutie en verdunning, is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond voor 12 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt.

Pantoprazol Accord mag niet worden bereid of gemengd met andere oplosmiddelen dan die worden genoemd.

De injectie met dit geneesmiddel dient intraveneus te worden toegediend gedurende 2 tot 15 minuten.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Geneesmiddel dat in de injectieflacon is achtergebleven of waarin visuele veranderingen zichtbaar zijn (bijv. als er troebeling of neerslag wordt waargenomen), moet worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG114229

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2014.

Datum van laatste verlenging: 7 oktober 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 9 januari 2025