

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol SUN Pharma 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium. Elke injectieflacon bevat <1 mmol natrium.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Wit tot bijna wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Refluxoesofagitis
- 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 eenberoepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Intraveneuze toediening van pantoprazol wordt uitsluitend aanbevolen als orale toediening niet geschikt is. Er zijn gegevens beschikbaar over intraveneus gebruik gedurende maximaal 7 dagen. Zodra orale toediening mogelijk is, moet de behandeling met pantoprazol i.v. worden gestaakt om vervolgens de behandeling voort te zetten met 40 mg pantoprazol p.o.

#### Dosering

#### Ulcus ventriculi en ulcus duodeni, refluxoesofagitis

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

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

Voor langdurige behandeling van het syndroom van Zollinger-Ellison en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie dienen patiënten te beginnen met 80 mg pantoprazol per dag. Daarna kan de dosering, op geleide van maagzuurbepalingen, voor zover nodig naar boven of beneden aangepast worden. Doseringen boven 80 mg per dag moeten worden verdeeld over twee toedieningen per dag. Een tijdelijke verhoging van de dosering tot meer dan 160 mg pantoprazol is mogelijk, maar moet niet langer worden toegepast dan nodig is om een adequate zuurcontrole te bereiken.

Wanneer een snelle zuurcontrole nodig is, is een startdosering van 2 x 80 mg pantoprazol genoeg om bij de meeste patiënten de zuurproductie binnen een uur onder de maximumgrens te brengen (< 10 mEq/u).

## Speciale patiëntgroepen

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van pantoprazol bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Pantoprazol wordt daarom niet aanbevolen 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.

### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Een dagelijkse dosering van 20 mg pantoprazol (een halve injectieflacon met 40 mg pantoprazol) moet niet worden overschreden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Geen aanpassing van de dosering is nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

### *Ouderen*

Voor ouderen is geen aanpassing van de dosering nodig (zie rubriek 5.2).

### Wijze van toediening

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid in 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Voor bereidingsinstructies, zie rubriek 6.6. De bereide oplossing kan direct worden toegediend, maar kan ook worden toegediend na menging met 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 55 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

Na het gereedmaken moet de oplossing binnen twaalf uur worden gebruikt.

Het geneesmiddel dient in 2 tot 15 minuten intraveneus te worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### *Maligniteit van de maag*

Symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van een maligniteit van de maag maskeren en kan de diagnose vertragen. Bij aanwezigheid van elk alarmsymptoom (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, haematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer er een ulcus ventriculi wordt vermoed of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten.

Nader onderzoek moet worden overwogen als symptomen ondanks adequate behandeling aanhouden.

### *Leverfunctiestoornissen*

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

### *Gelijktijdige toediening met HIV protease-inhibitoren*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met HIV protease-inhibitoren waarvoor de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH zoals atazanavir, vanwege significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

### *Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën*

Behandeling met pantoprazol kan leiden tot een licht toegenomen risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt 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 met 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 geneesmiddelen die hypomagnesiëmie veroorzaken (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor de start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

### *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.

### *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 overall 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.

### *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.

### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z in wezen 'natriumvrij'.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### *Geneesmiddelen waarvan de farmacokinetische absorptie pH-afhankelijk is*

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

### *HIV protease-inhibitoren*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met HIV protease-inhibitoren waarvoor de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH zoals atazanavir, vanwege significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van HIV protease-inhibitoren met protonpompremmers onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische monitoring (bijv. virus load) aanbevolen. Een dosis 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 had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of INR. Echter, er zijn meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die PPI's en warfarine of fenprocoumon gelijktijdig kregen. Verhogingen in INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloeding en zelfs overlijden. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk worden gemonitord op toename in INR en protrombinetijd.

#### *Methotrexaat*

Er zijn meldingen dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten methotrexaat-spiegels 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

#### *Overige interactiestudies*

Pantoprazol wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever via het cytochroom P450 enzymstelsel. De voornaamste metabole route is demethylatie door CYP2C19 en andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die ook via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine en een oraal anticonceptivum dat levonorgestrel en ethinyloestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties.

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

Resultaten van een reeks interactiestudies toonden aan dat pantoprazol geen invloed heeft op het metabolisme van actieve stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) en niet interfereert met de p-glycoproteïne-gerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Interactiestudies zijn ook verricht met gelijktijdige toediening van pantoprazol met de desbetreffende antibiotica (clarithromycine, metronidazol en amoxicilline) gelijktijdig werden toegediend. Er werden geen klinisch relevante interacties gevonden.

Geneesmiddelen die CYP2C19 kunnen remmen of induceren:

Inhibitoren 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 PPI's die worden gemetaboliseerd via deze enzymstelsels.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Een redelijke hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) geven geen indicatie voor malformatieve of feto/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

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in de moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor de pasgeborene/kinderen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten van pantoprazol behandeling 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.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 deze 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 overzicht van gerapporteerde bijwerkingen van 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 om een frequentie aan te geven voor bijwerkingen die postmarketing zijn gerapporteerd, en deze krijgen daarom de frequentieaanduiding 'niet bekend'.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen van pantoprazol bij klinische onderzoeken en na het op de markt brengen (postmarketing).

<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Systemeem Orgaan klasse</b>					
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; leukopenie, pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (incl. anafylactische reacties en anafylactische shock)		

<b>Frequentie</b> <b>Systemeem</b> <b>Orgaan</b> <b>klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hyperlipidemie en vettoename (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		hyponatriëmie hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4) hypocalciëmie <sup>(1)</sup> ; hypokaliëmie <sup>(1)</sup>
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	depressie (of verergering daarvan)	desoriëntatie (of verergering daarvan)	hallucinatie; verwardheid (vooral bij gepredisponerde patiënten en verergering van deze symptomen in geval de patiënt deze al heeft)
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn; duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Visusstoornissen / wazig zien		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	diarree; misselijkheid / braken; opgezet buik en opgeblazen gevoel; constipatie; droge mond; buikpijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		toename van leverenzymen (transaminasen, $\gamma$ -GT).	toename van bilirubine		hepatocellulair letsel; geelzucht; hepatocellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		uitslag / exantheem / eruptie; pruritus	urticaria; angio-oedeem		Stevens-Johnson-syndroom; Lyell-syndroom; multiform erytheem; lichtgevoeligheid; subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Systeem Orgaan klasse</b>					
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		heup-, pols- en wervelkolom-fracturen (zie rubriek 4.4)	artralgie; myalgie		spierspasmen <sup>(2)</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (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		

<sup>1</sup>. Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)

<sup>2</sup>. Spierspasmen ten gevolge van een onbalans van elektrolyten

#### 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 op: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

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.

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 gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur inhibeert door zijn specifieke blokkering van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt in zijn actieve vorm omgezet in het zure milieu in de pariëtale cellen, waar het vervolgens het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase inhibeert, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag. De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Behandeling met pantoprazol leidt net als behandeling

met andere protonpompremmers en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten tot een daling van de zuurtegraad in de maag, en doordat de zuurtegraad daalt, neemt de hoeveelheid gastrine in de maag verhoudingsgewijs toe. Deze toename is reversibel. Aangezien pantoprazol het enzym distaal van het receptorniveau bindt, kan het de maagzuursecretie remmen onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Pantoprazol heeft na orale en intraveneuze toediening een zelfde effect.

#### Farmacodynamische effecten

Pantoprazol doet de gastrinewaarden bij nuchtere patiënten toenemen. In de meeste gevallen wordt bij kortdurend gebruik de bovengrens van de normale waarden niet overschreden. Tijdens langdurige behandeling verdubbelen in de meeste gevallen de gastrinewaarden. In zeer zeldzame gevallen treedt echter ook excessieve verhoging op. Als gevolg daarvan wordt tijdens langdurige behandeling in een minderheid van de gevallen een lichte tot matige toename waargenomen van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). Volgens de onderzoeken die tot op heden zijn uitgevoerd, is de vorming van carcinoïde precursors (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden, zoals gevonden bij onderzoek met dieren (zie rubriek 5.3), echter niet bij de mens waargenomen.

Op grond van resultaten van onderzoek met dieren kan een invloed op endocriene parameters van de schildklier bij langdurige behandeling met pantoprazol (langer dan een jaar) niet volledig worden uitgesloten.

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

Er is geen verschil in farmacokinetiek na enkelvoudige of herhaalde toediening. In het doseringsbereik van 10 tot 80 mg bleek de plasmakinetiek van pantoprazol na zowel orale als intraveneuze toediening lineair.

### Distributie

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

### Biotransformatie

De stof wordt bijna uitsluitend gemetaboliseerd in de lever. De voornaamste stofwisselingsroute is demethylatie door CYP2C19 met daaropvolgende sulfaatconjugatie. Andere stofwisselingsroutes omvatten oxidatie door CYP3A4.

### Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur en de klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/kg/uur. Er waren enkele gevallen van vertraagde eliminatie. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp van de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langer durende werking (remming van de zuursecretie).

De metabolieten van pantoprazol worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden (ongeveer 80%); de rest wordt via de feces geëlimineerd. De belangrijkste metaboliet in zowel plasma als urine is het met sulfaat geconjugeerde desmethylpantoprazol. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.



## Speciale populaties

### *Trage metaboliseerders*

Bij ongeveer 3% van de Europese bevolking ontbreekt een functioneel CYP2C19-enzym. Dit zijn zogeheten trage metaboliseerders. 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 trage metaboliseerders ongeveer 6 maal hoger dan bij patiënten met een functioneel CYP2C19-enzym (goede metaboliseerders). 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 nierinsufficiëntie (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 metaboliet 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 de AUC en  $C_{\max}$  bij ouderen 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 neoplasieën gevonden. Daarnaast werden in één onderzoek schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot het ontstaan van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen is zorgvuldig onderzocht en laat de conclusie toe dat het hier gaat om een secundaire reactie op de fors verhoogde serumgastrinewaarden die bij ratten optreedt tijdens chronische behandeling met een hoge dosering. 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 neoplasieën 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 peripostnataal 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**

Dinatriumedetaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

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

Indien niet onmiddellijk gebruikt vallen de bewaartijden en de voorwaarden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren 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**

10 ml kleurloze type I glazen injectieflacon, met een grijze chloorbutyl stop, afgesloten met een aluminium dop, bestaande uit voornamelijk aluminium of een flip-off opening.

Pantoprazol SUN Pharma 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie wordt geleverd in verpakkingen met 1 of 10 injectieflacon(s).

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 moet een heldere, transparante, kleurloze of iets gelige oplossing zijn. Deze oplossing kan onmiddellijk worden toegediend of worden toegediend na vermenging met 100 ml natriumchloride-oplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of glucose-oplossing voor injectie van 55 mg/ml (5%). Voor het verdunnen dient een glazen of plastic injectieflacon gebruikt te worden.

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

Het geneesmiddel dient in 2 tot 15 minuten intraveneus te worden toegediend.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

RVG 117970

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2017

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 25 augustus 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 12 mei 2023