

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol ADOH 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:

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

Na bereiding bevat 1 ml oplossing 4 mg pantoprazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Wit totgebroken witpoeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazole ADOH is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- Refluxoesofagitis.
- Maag- en duodenumulcus.
- Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient alleen toegediend te worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onder gepast medisch toezicht.

Intraveneuze toediening van Pantoprazol ADOH wordt alleen aanbevolen indien orale toediening niet geschikt is. Gegevens over intraveneus gebruik tot 7 dagen zijn beschikbaar. Daarom dient, zodra orale therapie mogelijk is, de toediening van Pantoprazol ADOH te worden beëindigd en dient in plaats daarvan 40 mg pantoprazol oraal te worden toegediend.

#### Dosering

##### Duodenumulcus, maagulcus, refluxoesofagitis

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

### Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie

Voor de langdurige behandeling van Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie dienen patiënten hun behandeling te starten met een dagelijkse dosis van 80 mg Pantoprazol ADOH. De dosering kan vervolgens, op geleide van maagzuurbepalingen, naar behoefte naar boven of beneden aangepast worden. Doseringen boven 80 mg per dag moeten worden verdeeld over twee doses per dag. Een tijdelijke verhoging van de dosering boven 160 mg pantoprazol is mogelijk, maar niet langer dan nodig is om een adequate zuurcontrole te bereiken.

Wanneer een snelle zuurcontrole nodig is, is een startdosis van 2 x 80 mg Pantoprazol ADOH voldoende om in de meerderheid van de patiënten binnen één uur een vermindering van zuurafgifte te bereiken binnen het doelbereik (< 10 mEq/u).

### Speciale populatie

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Een dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (de helft van een injectieflacon met 40 mg pantoprazol) mag niet overschreden worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

Bij ouderen is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Pantoprazol ADOH 40 mg poeder voor oplossing voor injectie in kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Pantoprazol ADOH 40 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### Wijze van toediening

Een gebruiksklare oplossing 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, maar het kan ook worden toegediend na menging met 100 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing of een 55 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor injectie.

Na bereiding moet de oplossing binnen 12 uur gebruikt worden.

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

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

### *Maag-maligniteit*

Symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van een maagmaligniteit maskeren en de diagnose vertragen. Bij aanwezigheid van een alarmsymptoom (bv. significant onbedoeld

gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer een maagulcus wordt vermoed of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten.

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

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Gelijktijdige toediening met HIV-proteaseremmers*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met HIV-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de maag-pH, zoals atazanavir, vanwege de significante vermindering van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

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

Behandeling met Pantoprazol ADOH 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 een protonpompremmer 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 de 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 kunnen veroorzaken (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 (> 1jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatieve 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 cutane bijwerkingen (SCAR's)*

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn in verband hiermee gemeld met pantoprazol, waarbij de frequentie niet bekend is (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet pantoprazol onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

#### *Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)*

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer infrequente gevallen van SCLE. Indien laesies ontstaan, vooral in aan zon blootgestelde gebieden van de huid, en indien vergezeld van artralgie,

moet de patiënt meteen medische hulp zoeken en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet overwegen Pantoprazol ADOH te stoppen. SCLÉ na een eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLÉ verhogen bij gebruik van andere protonpompremmers.

#### *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.

#### *Pantoprazol ADOH bevat Natrium*

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

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

#### *Geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptiefarmacokinetiek*

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol de absorptie verstoren 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-proteaseremmers*

Gelijktijdige toediening van pantoprazole wordt niet aanbevolen het HIV-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag, zoals atazanavir, vanwege de significante vermindering van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van HIV-proteaseremmers met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwgezette klinische monitoring aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet overschreden worden. Het kan nodig zijn de dosering van de HIV-proteaseremmer aan te passen.

#### *Coumarineanticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of INR (International Normalised Ratio (INR)). Er zijn echter meldingen geweest van verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig protonpompremmers en warfarine of fenprocoumon kregen. Verhogingen van de INR en de protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloedingen en zelfs de dood. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk worden gecontroleerd op een toename van de INR en de protrombinetijd.

#### *Methotrexaat*

Er zijn meldingen geweest dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten methotrexaatspiegels kan doen verhogen. Daarom moet mogelijk een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen worden in gevallen waarin een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis.

#### *Andere interactiestudies*

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

Interactiestudies met geneesmiddelen die via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol 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 die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) en niet interfereert met 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 relevante antibiotica (claritromycine, metronidazol en amoxicilline). Er werden geen klinische relevante interacties gevonden.

#### *Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen of induceren*

CYP2C19-remmers zoals fluvoxamine kunnen de systemische blootstelling aan pantoprazol verhogen. Een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten die langdurig worden behandeld met hoge doses pantoprazol of bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Enzyminductoren met een effect op CYP2C19 en CYP3A4, zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), kunnen de plasmaconcentraties van protonpompremmers die via deze enzymstelsels worden gemetaboliseerd, verlagen.

#### *Interferentie met laboratoriumtests*

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij sommige urinescreeningstests voor tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die pantoprazol kregen. Een alternatieve bevestigingsmethode moet worden overwogen om positieve resultaten te verifiëren.

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

### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1000 zwangerschapsuitkomsten) wijst erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonataal giftig is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Pantoprazol ADOH te vermijden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Uit dieronderzoek blijkt dat pantoprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pantoprazol in de moedermelk, maar uitscheiding in de moedermelk is gemeld. Een risico voor de pasgeborene/kinderen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt, of dat behandeling met Pantoprazol ADOH moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

In dierstudies is er geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol.

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

Pantoprazole Pantoprazole heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer dit zich voordoet, dienen patiënten geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Er kan verwacht worden dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen ervaart

De tabel hieronder geeft de gerapporteerde bijwerkingen met pantoprazol weer, volgens onderstaande frequentieclassificatie:

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 niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen aan alle bijwerkingen die gerapporteerd zijn tijdens post-marketing ervaring en daarom worden zij vermeld met een “niet bekend” frequentie.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b><u>Systeem/ Orgaanklasse</u></b>					
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); Hypocalciëmie <sup>(1)</sup> ; Hypokaliëmie <sup>(1)</sup>
<u>Psychische stoornissen</u>		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties; Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
<u>Oogaandoeningen</u>			Stoornissen van het gezichtsvermogen/ wazig zien		
<u>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</u>	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale			microscopische colitis

<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b><u>Systeem/ Orgaanklasse</u></b>					
		pijn en ongemak			
<u>Lever- en galaandoeningen</u>		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, $\gamma$ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade; Geelzucht; Leverfalen
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>		Rash/exantheem/erupties; Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson-syndroom; Lyell-syndroom (TEN); Erythema multiforme; fotosensitiviteit; subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4); geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS);
<u>Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen</u>		Heup-, pols- en wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasme <sup>(2)</sup>
<u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u>					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (met mogelijke progressie tot nierfalen)
<u>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</u>			Gynaecomastie		
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Tromboflebitis op de plaats van injectie	Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		

1. Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kunnen in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4).

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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering bij de mens zijn niet bekend.

Systemische blootstelling tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten, werden goed verdragen. Omdat pantoprazol zeer sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk te dialyseren.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

#### Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur remt door specifieke blokkering van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase remt, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag. De remming is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Zoals bij andere protonpompremmers en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en daardoor een verhoogde gastrinespiegel evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol distaal van het receptorniveau bindt, kan het de maagzuursecretie remmers onafhankelijk van de soort stimulus door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Pantoprazol heeft na orale en intraveneuze toediening een gelijk effect.

#### Farmacodynamische effecten

Pantoprazol doet de gastrinewaarden bij patiënten in nuchtere toestand toenemen. Tijdens kortdurend gebruik zullen de waarden in de meeste gevallen niet boven de bovengrens van de normaalwaarde uitkomen. Wanneer er langdurige behandeling plaatsvindt, verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename treedt echter alleen op in zeer zeldzame gevallen. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, tijdens een langdurige behandeling, een geringe tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag gezien (ongecomplieerde tot adenomatoïde hyperplasie). Echter, in tegenstelling tot de bevindingen uit dierexperimenten (zie rubriek 5.3) is op basis van huidige onderzoeken de ontwikkeling van carcinoïd precursors (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden bij mensen niet waargenomen.

Invloed van een langdurige behandeling met pantoprazol, die langer dan één jaar duurt, op de endocriene parameters van de schildklier kan niet volledig worden uitgesloten gezien de resultaten uit dieronderzoek.

Tijdens de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen neemt de serumgastrine toe als reactie op de verminderde zuursecretie. CgA neemt ook toe als gevolg van een lagere maagzuurgraad. Het verhoogde CgA-niveau kan neuro-endocriene tumoronderzoek verstoren.

Het beschikbare bewijsmateriaal in de literatuur beveelt aan dat protonpompremmers tussen 5 dagen en 2 weken voorafgaand aan CgA-metingen moeten worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-waarden die mogelijk zijn gestegen als gevolg van de behandeling met protonpompremmers terugkeren naar het normale bereik.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**



### Algemene farmacokinetiek

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

### Distributie

De serumewitbinding van pantoprazol bedraagt ongeveer 98%. Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg.

### Biotransformatie

De stof wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 gevolgd door sulfaatconjugatie. Andere metabole routes omvatten onder andere oxidatie door CYP3A4.

### Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt  $\pm 0,1$  l/uur/kg. Vertraagde eliminatie werd vastgesteld bij enkele personen. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp in de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met het veel langer durende effect (remming van de zuursecretie).

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

### Bijzondere populaties

#### *Trage metaboliseerders*

Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym en wordt trage metaboliseerders genoemd. Waarschijnlijk wordt bij deze personen het metabolisme van pantoprazol hoofdzakelijk door CYP3A4 gekatalyseerd. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg pantoprazol was de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ongeveer 6 maal hoger in trage metaboliseerders dan bij vrijwilligers met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren verhoogd met ongeveer 60%. Deze bevindingen hebben geen implicaties op de dosering van pantoprazol.

#### *Nierinsufficiëntie*

Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een beperkte nierfunctie (inclusief dialysepatiënten). Zoals bij gezonde vrijwilligers is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Slechts kleine hoeveelheden pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de belangrijkste metaboliet een verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie niet op.

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Ouderen*

De lichte stijging van de AUC en  $C_{max}$  bij ouderenten opzichte van jongere vrijwilligers is klinisch niet relevant.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij enkelvoudige intraveneuze toediening van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 16 jaar was er geen significante associatie tussen de pantoprazolklaring en leeftijd of gewicht. De AUC en het verdelingsvolume waren overeenkomstig de data bij 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,

In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werden neuro-endocrine neoplasmata gevonden. Daarnaast werden plaveiselcelpapillomen gevonden in de voermaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen is zorgvuldig onderzocht en leidt tot de conclusie dat het een secundaire reactie is op de fors verhoogde serumgastrinewaarden die in de rat optreden tijdens chronische behandeling met een hoge dosering.

In het twee jaar durend onderzoek bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren gevonden bij ratten en bij vrouwelijke muizen, wat werd geïnterpreteerd als resultaat van de hoge metabolisatiesnelheid van pantoprazol in de lever.

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

In een peri-postnataal reproductieonderzoek bij ratten om de botontwikkeling te beoordelen, werden tekenen van toxiciteit bij het nageslacht (sterfte, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde toename van het lichaamsgewicht en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C<sub>max</sub>) die ongeveer het dubbele waren van de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het einde van de herstelfase waren de botparameters voor alle groepen vergelijkbaar en het lichaamsgewicht herstelde zich ook na een medicijnvrije herstelperiode. De verhoogde mortaliteit is alleen gemeld bij rattenjongen vóór het spenen (tot een leeftijd van 21 dagen), wat naar schatting overeenkomt met zuigelingen 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 vergeleken met een lage dosis van 5 mg/kg in dit onderzoek.

Onderzoek leverde geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Het passeren van de placenta is onderzocht in ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Als gevolg hiervan neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Mannitol (E421)
- Trinatriumfosfaat dodecahydraat (E339) (voor pH-aanpassing).

### **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**

3 jaar

Na reconstitutie, of reconstitutie en verdunning, is chemische en fysische gebruiksstabiliteit aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden.

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 25°C.

De injectieflacon bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 ml helder glazen injectieflacon (type I) met aluminium dop en grijze rubberen stop die 40 mg poeder voor oplossing voor injectie bevat.

Pantoprazol ADOH is verkrijgbaar in de verpakkingsgrootten van 1, 5, 10 en 20 injectieflacon(s) poeder voor oplossing voor injectie of als bundelverpakking van 50 (5 x 10) injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie. Verkoop in deelhoeveelheden is niet toegestaan.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid door 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie te injecteren in de injectieflacon die het poeder bevat. Het uiterlijk van het product na oplossen is een heldere, gelige oplossing. Deze oplossing kan direct worden toegediend, of kan ook worden gemengd met 100 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing of een 55 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor injectie. Voor het verdunnen dienen glazen of plastic flessen gebruikt te worden.

Na reconstitutie of reconstitutie en verdunning is de chemische en fysische gebruiksstabiliteit aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden.

Pantoprazol ADOH dient niet te worden bereid in of gemengd met andere oplosmiddelen dan de bovengenoemde.

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

De inhoud van een injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Alle product achtergebleven in de container of waarvan het uiterlijk veranderd is (bv. wanneer er vertroebeling of neerslag waargenomen wordt), dient te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543 JA Nijmegen

Nederland

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

RVG: 118339

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2017

Datum van laatste verlenging: 5 december 2021

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4-4.8, 5.1-5.3 en 6.5: 22 februari 2024