

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 1 van 12

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natriumsesquihydraat).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazol Eugia is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- Refluxoesofagitis.
- Maag- en duodenumzweer.
- 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 medisch beroepsbeoefenaar en onder gepast medisch toezicht. Intraveneuze toediening van Pantoprazol Eugia 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 Eugia oplossing voor injectie te worden beëindigd en dient in plaats daarvan 40 mg pantoprazol oraal te worden toegediend.

#### Dosering

#### Duodenumzweer, maagzweer, refluxoesofagitis

De aanbevolen intraveneuze dosering bedraagt één injectieflacon Pantoprazol Eugia (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 dosering van 80 mg Pantoprazol Eugia. Daarna kan de dosering naar behoefte, aan de hand van maagzuurbepalingen, naar boven of beneden aangepast worden. Doseringen boven 80 mg per dag moeten worden verdeeld over twee giften per dag. Een tijdelijke verhoging van de dosering boven 160

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 2 van 12

mg pantoprazol is mogelijk, maar niet langer dan nodig is om een adequate zuurcontrole te bereiken.

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

#### Speciale populaties

*Patiënten met leverinsufficiëntie* Een dagelijkse dosering van 20 mg Pantoprazol Eugia (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).

#### *Oudere personen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Pantoprazol Eugia 40 mg poeder voor oplossing voor injectie in kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Pantoprazol Eugia 40 mg poeder voor oplossing voor injectie 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.

#### **Wijze van toediening**

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid in 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing 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 natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of een 55 mg/ml glucose-oplossing (5%) voor injectie.

Na bereiding moet de oplossing binnen 12 uur gebruikt worden .

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof en 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 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.

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

##### *Leverinsufficiëntie*

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 3 van 12

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 protease-remmers*

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 toegenomen risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter* of *C.difficile*.

#### *Natrium*

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

#### *Hypomagnesiëmie*

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gerapporteerd bij patiënten die gedurende ten minste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmers (PPI's) zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie. Deze tekenen kunnen echter sluipend beginnen en daarom 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 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 (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk met mate verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatiele studies stellen voor dat protonpompremmers het totale 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 geschikte hoeveelheden vitamine D en calcium in te nemen.

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

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien lesies ontstaan, vooral in aan zon blootgestelde gebieden van de huid, en indien vergezeld van artralgie, moet de patiënt meteen medische hulp zoeken en de medisch beroepsbeoefenaar moet overwegen Pantoprazol Eugia te stoppen. Het ontstaan van SCLE na een eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE verhogen bij gebruik van andere protonpompremmers.

#### *Verstoring van laboratorium testen*

Verhoogde Chromogranine A (CgA)-niveau's kunnen onderzoeken naar neuroendocriene tumoren verstoren. Om deze verstoring tegen te gaan dient behandeling met pantoprazol ten minste 5 dagen voor het uitvoeren van CgA-metingen gestopt te worden (zie rubriek 5.1). Indien CgA-en gastrine-

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 4 van 12

niveau's niet teruggekeerd zijn naar de basiswaarde na de initiële meting dient de meting 14 dagen na het stoppen met de protonpompremmer-behandeling herhaald te worden.

#### **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 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.

##### 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 werkzame 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 desbetreffende antibiotica (claritromycine, metronidazol en amoxicilline). Er werden geen klinische relevante interacties gevonden.

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 5 van 12

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 Eugia, 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 enzymssystemen.

#### **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

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in 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 pasgeborenen/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 Eugia voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Tijdens dierstudies was er geen bewijs voor afgenomen vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

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

Pantoprazol Eugia heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid en aangetast gezichtsvermogen 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, gerangschikt 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).

Voor alle bijwerkingen die gerapporteerd zijn tijdens post-marketing ervaring is het niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen en daarom worden zij genoemd 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

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405 Pag. 6 van 12

<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Systeem/ Orgaanklasse</b>					
Bloed- en Lymfestelsel-aandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en Stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); Hypocalciëmie (1); Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		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)
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paraesthesie
Oogaandoeningen			Aandoeningen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	klier poliepen ter hoogte van de maagfundus (goedaardig)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminase n, $\gamma$ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag/ exantheem/ erupties; Pruritis	Urticaria; Angiooedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom; Erythema

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405 Pag. 7 van 12

					multiforme; Fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4) Geneesmiddelreactie e met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel en bindweefsel- aandoeningen		Heup-, polsen wervelkolom- fractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasme <sup>(2)</sup>
Nier- en urine- aandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Tromboflebitis op de plaats van injectie	Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaams- temperatuur; Perifeer oedeem		

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

(2) Spierspasme als consequentie van een verstoorde electrolytenbalans

#### 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 ([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, werd goed verdragen.

Omdat pantoprazol zeer sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

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**

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 8 van 12

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

### Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur inhibeert 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 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase-enzym 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. 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 het enzym distaal van het receptorniveau bindt, kan het de maagzuursecretie inhiberen 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 normale bovengrens 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 (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd echter, op basis van de huidige studies, het ontstaan van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinomen bij de mens niet vastgesteld.

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 dierexperimenten.

Tijdens behandeling met antisecretie geneesmiddelen verhoogt de gastrinespiegel in reactie op de verlaagde zuur uitscheiding. Ook Chromogranine A (CgA) wordt verhoogd door verlaagd maagzuur. Het verhoogde niveau CgA kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Beschikbaar gepubliceerd bewijs laat zien dat gestopt moet worden met protonpompremmers tussen 5 dagen en 2 weken voorafgaand aan de CgA-metingen. Dit om te zorgen dat CgA-niveaus, die verhoogd zijn na de protonpompremmerbehandeling, terug kunnen keren naar referentiewaarden.

## **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 kinetiek van pantoprazol lineair na zowel orale als intraveneuze toediening.

### Distributie

De eiwitbinding van pantoprazol bedraagt ongeveer 98%. Het distributievolume bedraagt ± 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 oxidatie door CYP3A4.



<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 9 van 12

### Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. 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; het overige deel wordt uitgescheiden met 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.

### Speciale 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 personen 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.

#### Oudere personen

Ook de lichte stijging van de AUC en  $C_{max}$  bij oudere vrijwilligers ten 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 2-16 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, gebaseerd op conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde doses en genotoxiciteit, wijzen niet op specifiek gevaar voor de mens.

In een twee-jaar-durende carcinogeniteitsstudie bij ratten werden neuroendocrine neoplasmata gevonden. Daarnaast werden plaveiselcelpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen is zorgvuldig onderzocht. Deze onderzoeken hebben geleid tot de conclusie dat dit een secundaire reactie

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 10 van 12

is op de fors verhoogde serum gastrinewaarden die in de rat optreden tijdens chronische behandeling met een hoge dosering.

In de twee-jaar-durende studie bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren gevonden bij ratten en bij vrouwelijke muizen, dat 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 (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata gaat gepaard met de door pantoprazol-geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Omdat de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier 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 rattengongen 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 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**

Dinatriumedetaat  
Natriumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

#### *Gereconstitueerde oplossing:*

De fysische en chemische stabiliteit van de geconstitueerde oplossing voor injectie is aangetoond voor een periode van 24 uur bij 25°C.

#### *Verdunde oplossing:*

De fysische en chemische stabiliteit van geconstitueerde en verdunde oplossing voor intraveneus gebruik is aangetoond voor een periode van 12 uur bij 25°C.

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie</b> <b>RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 11 van 12

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het bereide product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Bewaren beneden 30 °C.

De injectieflacon bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel en na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

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

10 ml Type-I helder-glazen injectieflacon met een broombutylrubber stop en afgesloten met een aluminium zegel met een polypropyleen schijf.

Verpakkingsgroottes van 1 injectieflacon en 5 (5x1) injectieflacons, 10 (10x1) injectieflacons en 20 (20x1) injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

##### *Gereconstitueerde oplossing:*

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid door 10 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie in de injectieflacon met het poeder in te spuiten. Deze oplossing kan direct toegediend worden. De gereconstitueerde oplossing voor injectie is fysiek en chemisch stabiel voor een periode van 24 uur bij 25°C.

##### *Verdunde oplossing:*

De injectieflacon met het poeder wordt gereconstitueerd met 10 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie, die verder verdund wordt met 100 ml 0,9% natriumchloride injectie of 5% dextrose injectie (d.w.z. concentratieniveaus van ongeveer 0,4 mg/ml).

De gereconstitueerde en verdunde oplossing van dit middel dat verkregen is, is fysisch verenigbaar en chemisch stabiel voor een periode van 12 uur met 0,9% natriumchloride injectie en 5% dextrose injectie bij 25°C. Voor verdunningen dienen de plastic verpakkingen gebruikt te worden.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden.

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

Dit geneesmiddel dient intraveneus te worden toegediend gedurende 2-15 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 weggegooid te worden overeenkomstig lokale voorschriften.

Na gereedmaken van de oplossing is het product een heldere kleurloze tot gelig-gekleurde oplossing.

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

<b>Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie      RVG 118872</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2405      Pag. 12 van 12

Eugia Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta,  
Waterfront, Floriana  
FRN 1914, Malta

## **8.      NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 118872 - Pantoprazol Eugia 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 maart 2018

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 10 mei 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 6.1 en 6.3: 8 maart 2023