

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol AmaroX 40 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natriumsesquihydraat)
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing voor injectie 4 mg pantoprazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.
Wit tot gebroken wit poeder

Voor de oplossing gereconstitueerd met 10 ml 0,9% NaCl-oplossing is de pH ongeveer 9-10,5 en de osmolaliteit is ongeveer 280-340 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazol AmaroX 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 medisch beroepsbeoefenaar en onder gepast medisch toezicht.

Intraveneuze toediening van Pantoprazol AmaroX 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 AmaroX 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 AmaroX (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 AmaroX. Daarna kan de dosering, op geleide van maagzuurbepalingen, naar behoefte naar boven of beneden aangepast worden. Dosissen boven 80 mg per dag moeten

worden verdeeld over twee giften 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 AmaroX voldoende om in de meerderheid van de patiënten binnen één uur een vermindering van zuurafgifte te bereiken binnen het doelbereik (< 10 mEq/h).

Speciale populaties

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen 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 AmaroX 40 mg poeder voor oplossing voor injectie in kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Pantoprazol AmaroX 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%) 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 in 2 tot 15 minuten.

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 (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.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen 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-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 AmaroX 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 protonpompremmer (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 worden gezien. 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 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.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer infrequente 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 AmaroX te stoppen. SCLE na een eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE 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 AmaroX 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 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 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 heeft geen invloed gehad 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 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 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.

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 leverfunctiestoornissen.

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 AmaroX.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van Pantoprazol AmaroX 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 pasgeborene/kinderen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten van de Pantoprazol AmaroX-behandeling gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Pantoprazol AmaroX voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Tijdens dierstudies was er geen bewijs voor afgenomen vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol.

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

Pantoprazol AmaroX heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en 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, 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

Frequentie					
Systeem Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en Lymfestelselaandoeningen			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; Hypomagnesië (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)
Zen uw stelsel aandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen/wazig zien		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en Onderhuid-aandoeningen		Rash/exantheem/eruptions;Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom; Erythema multiforme; Fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek

					4.4); Geneesmiddel reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspiers tsel-en Bindweefsel aan- doeningen		Heup-, pols-en wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasme (²)
Nier- en urine- wegaan- doeningen					Interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantings- stelsel- en borstaandoening-en			Gynaecomastie		
Algemene aandoening en en toedienings plaats-stoornissen	Tromboflebitis op de plaats van injectie	Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaamstemperatuur; 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, website: 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 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

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmer, 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⁺/K⁺-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 H₂-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 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 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 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.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt ± 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.

Nierfunctiestoornissen

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.

Leverfunctiestoornissen

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

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 schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag 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 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 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-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C_{max}) van ongeveer dubbel de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het eind van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar voor alle groepen en was het lichaamsgewicht ook geneigd zich te

herstellen na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De toegenomen mortaliteit is alleen gemeld bij rattenjongen vóór het spenen (tot 21 dagen oud), wat naar schatting overeenkomt met baby's tot 2 jaar oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de pediatrische populatie. Een eerder peri-postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses bracht geen bijwerkingen aan het licht bij 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5 mg/kg in deze studie.

Onderzoek leverde geen 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 (E 524) (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 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 bewaarcondities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
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 grijze rubberen stop en flip-off aluminium zegel.

Verpakkingsgrootten van 1, 5, 10, 20 en 50 glazen injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie in kartonnen doos.

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 van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie te injecteren in de injectieflacon die het poeder bevat. Het uiterlijk van het product na oplossen is een heldere kleurloze tot lichtgelige oplossing. Deze oplossing kan direct worden toegediend, of kan ook worden gemengd met 100 ml natriumchlorideoplossing 9

mg/ml (0,9%) of een 55 mg/ml glucose-oplossing (5%) 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 AmaroX dient niet te worden bereid in of gemengd met andere oplosmiddelen dan de bovengenoemde.

Dit geneesmiddel dient intraveneus te worden toegediend in 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.

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 124617

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 oktober 2020

Datum van laatste verlenging: 31 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 31 augustus 2023