

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Kalceks 40 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 40 mg pantoprazol (als natriumsesquihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Witte of bijna witte, uniforme poreuze massa van samengeperste poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- refluxoesofagitis.
- maag- en duodenumulcus.
- zollinger-ellisonsyndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Intraveneuze toediening van pantoprazol 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 intraveneuze toediening van pantoprazol te worden beëindigd en dient in plaats daarvan 40 mg pantoprazol oraal te worden toegediend.

Dosering

Maag- en duodenumulcus en refluxoesofagitis

De aanbevolen dosis is 40 mg pantoprazol per dag.

Zollinger-ellisonsyndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie

Voor de langdurige behandeling van zollinger-ellisonsyndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie is de aanbevolen startdosis 80 mg pantoprazol per dag. Daarna kan de dosering, op geleide van maagzuurbepalingen, worden aangepast. Dosissen boven 80 mg per dag moeten over twee giften per dag worden verdeeld. De dosering kan tijdelijk worden verhoogd naar meer dan 160 mg pantoprazol, maar niet langer dan nodig is om een adequate zuurcontrole te bereiken.

Indien een snelle zuurcontrole nodig is, is een startdosis van 2 x 80 mg pantoprazol voldoende om bij de meeste patiënten binnen één uur een vermindering van zuurafgifte binnen het doelbereik (< 10 mEq/h) te bereiken.

Bijzondere patiëntengroepen

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Bij ouderen is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus toegediende pantoprazol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen voor kinderen 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

Intraveneus gebruik.

Dit geneesmiddel dient voor gebruik te worden gereconstitueerd, of gereconstitueerd en verdund. Het dient intraveneus over een periode van 2-15 minuten te worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie of reconstitutie én verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolen of voor een 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 eventuele alarmsymptomen (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melaena) en bij het vermoeden of de aanwezigheid van een maagulcus moet maligniteit worden uitgesloten.

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

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-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met HIV-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure gastrische pH (bijv. atazanavir), wordt niet aanbevolen vanwege de substantiële reductie van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

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

Hypomagnesiëmie

Er is melding gemaakt van ernstige hypomagnesiëmie bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met protonpompremmers zoals pantoprazol. Er kunnen ernstige tekenen van hypomagnesiëmie ontstaan, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventrikularitmie. Deze kunnen echter 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 de aan de hypomagnesiëmie gekoppelde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie kan veroorzaken (bijv. diuretica), moeten medisch beroepsbeoefenaars overwegen de magnesiumspiegels te meten voor de 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 licht verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Op basis van observationeel onderzoek wordt gesuggereerd 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 zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Pantoprazol Kalceks stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

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 Kalceks 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.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met een farmacokinetiek op basis van pH-afhankelijke absorptie

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

HIV-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met HIV-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure gastrische pH (bijv. atazanavir), wordt niet aanbevolen vanwege de significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4). Indien de combinatie van HIV-proteaseremmers met protonpompinhibitoren onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische monitoring (bijv. virale last) aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag dient niet te worden overschreden. De dosering van de HIV-proteaseremmers 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 *International Normalised Ratio* (INR). Er zijn echter meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig protonpompremmers en warfarine of fenprocoumon kregen. Verhogingen in INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormaal bloeden 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 is gemeld dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten het gehalte aan methotrexaat kan doen toenemen. Daarom kan een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen worden wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis.

Andere onderzoeken naar interacties

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.

Onderzoeken naar interacties met geneesmiddelen die via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, wezen niet op klinisch significante interacties.

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

Uit de resultaten van een reeks onderzoeken naar interacties blijkt dat pantoprazol geen effect 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.

In onderzoeken naar interacties werden geen klinisch relevante interacties gevonden bij gelijktijdige toediening van pantoprazol met de overeenkomstige antibiotica (claritromycine, metronidazol, amoxicilline).

Geneesmiddelen die CYP2C19 kunnen remmen of induceren

CYP2C19-inhibitoren zoals fluvoxamine kunnen de systemische blootstelling van pantoprazol verhogen. Een dosisreductie kan overwogen worden bij patiënten die langdurig worden behandeld met hoge doses pantoprazol, of patiënten met leverfunctiestoornissen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een redelijke hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1.000 zwangerschapsuitkomsten) wijst niet op malformatieve of feto/neonatale toxiciteit van pantoprazol. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel dient het gebruik van pantoprazol tijdens de zwangerschap te worden vermeden.

Borstvoeding

Onderzoeken bij dieren tonen aan dat pantoprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar er is melding gemaakt van excretie in humane moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten van een pantoprazolbehandeling te worden gemaakt, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met pantoprazol voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij dieren leverden 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 bedienen

Pantoprazol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Indien van toepassing, dienen patiënten niet te rijden of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 5 % van de patiënten krijgt naar verwachting bijwerkingen van het geneesmiddel. De tabel hieronder geeft de gerapporteerde bijwerkingen met pantoprazol weer, gerangschikt volgens MedDRA-frequentieclassificatie als volgt: 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 zijn gemeld tijdens postmarketingervaring is het niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties te bepalen en worden deze daarom genoemd met een frequentie 'niet bekend'.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Orgaan-systeem-klasse					
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			agranulocytose	trombocytopenie; leukopenie; pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hyperlipidemie, toename van de lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		hyponatriëmie, hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); hypocalciëmie ⁽¹⁾ ; hypokaliëmie ⁽¹⁾

Frequentie Orgaan- systeem- klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Psychische stoornissen		slaapstoornissen	depressie (en alle verergeringen)	desoriëntatie (en alle verergeringen)	hallucinaties, verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien reeds aanwezig)
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn; duizeligheid	smaakstoornissen		paresthesie
Oog-aandoeningen			stoornissen in het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	fundische klierpoliepen (goedaardig)	diarree; misselijkheid/braken; abdominale distensie en opgeblazenheid; constipatie; droge mond; abdominale pijn en ongemak			microscopische colitis
Lever- en gal-aandoeningen		verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	verhoogd bilirubine		hepatocellulaire schade, geelzucht, hepatocellulair falen
Huid- en onderhuid-aandoeningen		rash/exantheem/erupties; pruritus	urticaria; angio-oedeem		stevens-johnsonsyndroom; lyellsyndroom; erythema multiforme; fotosensitiviteit; subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4); geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen DRESS
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		heup-, pols- en wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)	artralgie; myalgie		spierspasmen ⁽²⁾
Nier- en urineweg-aandoeningen					interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedienings-	tromboflebitis op de injectieplaats	asthenie, vermoeidheid en malaise	verhoogde lichaamstemperatuur;		

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Orgaan- systeem- klasse					
plaats- stoornissen			perifeer oedeem		

- (1) Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kunnen in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)
- (2) Spierspasmen als gevolg van een elektrolytstoornis

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, werd goed verdragen. Aangezien pantoprazol extensief eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar. In geval van overdosering met klinische tekenen van intoxicatie, kunnen geen specifieke therapeutische aanbevelingen worden gedaan, afgezien van een symptomatische en ondersteunende behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuur-gerelateerde aandoeningen, protonpompinhibitoren,
ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur inhibeert door specifieke blokkering ter hoogte 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 remt, d.w.z. in het laatste stadium van de zoutzuurproductie in de maag. De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Zoals bij andere protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten, verlaagt de behandeling met pantoprazol de zuurgraad in de maag en verhoogt daardoor de gastrinespiegel evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich bindt aan het enzym distaal van het niveau van de celreceptoren, kan het de maagzuursecretie remmen, onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). De werking van pantoprazol na orale of intraveneuze toediening is gelijk.

Farmacodynamische effecten

Pantoprazol doet de gastrinewaarden in nuchtere toestand toenemen. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Gedurende een langdurende behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter alleen in geïsoleerde gevallen voor. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, bij een langdurige behandeling, een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL –

enterochromaffine-achtige) cellen in de maag waargenomen (enkelvoudige tot adenomateuze hyperplasie). Echter, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd, werd de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden, zoals die gevonden werden bij dierproeven (zie rubriek 5.3), niet waargenomen bij de mens.

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 ongeveer 0,15 l/kg.

Biotransformatie

Pantoprazol wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd. 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 ongeveer 0,1 l/uur/kg. Er waren enkele gevallen van personen met een vertraagde eliminatie. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen in de pariëtale cellen, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (inhibitie 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 deze metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Bijzondere patiëntengroepen

Trage metaboliseerders

Ongeveer 3 % van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym, zij worden 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 (AUC) ongeveer 6 maal hoger bij trage metaboliseerders dan bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren met ongeveer 60 % verhoogd. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van pantoprazol.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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 matig verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), is de excretie nog snel en treedt er dus geen accumulatie op.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Hoewel bij patiënten met levercirrose (graad A en B volgens de classificatie van Child-Pugh) 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.

Pediatische 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 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 de twee jaar durende carcinogeniteitsstudies bij ratten werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van gastrische carcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, werd nauwkeurig onderzocht en geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de zeer sterk verhoogde gastrinewaarden in het serum die optreedt bij de rat gedurende een chronische behandeling met hoge doses. In de twee jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten en bij vrouwelijke muizen. Dit werd geïnterpreteerd als zijnde een gevolg 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 werd behandeld met de hoogste dosering (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata wordt geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Aangezien de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden er geen 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 pediatische 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.

Onderzoeken toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Het passeren van de placenta werd onderzocht bij 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

Natriumcitraat

Mannitol (E 421)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na reconstitutie, of reconstitutie én verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie, of reconstitutie én verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C en 25 °C.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie en verdunning met glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor injectie is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C en voor 12 uur bij 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt dient de bereide oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, of reconstitutie én verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in heldere, kleurloze, type I glazen flacons met een inhoud van 10 ml. Flacons zijn afgesloten met een broombutylrubberen dop en verzegeld met een aluminium/polypropyleen flip-off verzegeling. De flacons zijn verpakt in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 10 of 50 flacons

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid door 10 ml van een 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie te injecteren in de flacon met het poeder. Deze oplossing kan direct worden toegediend, of het kan worden toegediend na het mengen met 100 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 %) of een 50 mg/ml glucose-oplossing (5 %) voor injectie.

De bereide oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Na reconstitutie ziet het product eruit als een heldere, gelige oplossing. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057, Riga
Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 129304

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST