

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantomed 40 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natriumpantoprazol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.
Bijna witte tot witte droge substantie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pantomed 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 Pantomed 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 Pantomed i.v. 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 Pantomed (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 Pantomed. 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 dient niet langer dan nodig is toegepast te worden om een adequate zuurcontrole te bereiken.

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

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

Pediatrische patiënten

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

De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2 maar er kan geen aanbeveling omtrent de posologie gedaan worden.

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 het werkzame bestanddeel, gesubstitueerde benzimidazolen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastrische maligniteit

Een symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van gastrische maligniteit maskeren en 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 gebruik van pantoprazol met HIV protease-inhibitoren waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH zoals atazanavir wordt niet aanbevolen wegens de significante reductie in biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

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

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gemeld bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden, en in de meeste gevallen een jaar, werden behandeld met protonpompremmers (PPIs) zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid, en ventriculaire aritmie kunnen voorkomen, maar sluipend beginnen en over het hoofd worden gezien. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en met hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na een vervangingsbehandeling met magnesium en stopzetting van de PPI behandeling.

Voor patiënten met naar verwachting een langdurige behandeling of die PPIs gebruiken met digoxine of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bv. diuretica) dienen zorgverleners het controleren van de magnesiumwaarden te overwegen, vóór het begin van de PPI behandeling en periodiek tijdens de behandeling.

Botfracturen

Protonpompremmers, vooral indien gebruikt in hoge dosissen en gedurende een lange periode (> 1 jaar), kunnen het risico op een heup-, pols- en wervelfractuur, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren licht verhogen. Observationele studies suggereren dat protonpompremmers het totale risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Sommige van deze verhogingen kunnen aan andere risicofactoren worden toegeschreven. Patiënten met risico op osteoporose zouden zorg volgens de huidige klinische richtlijnen moeten ontvangen en zij zouden een adequate inname van vitamine D en calcium moeten krijgen.

Ernstige huidreacties ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR)

In verband met pantoprazol zijn ernstige huidreacties (SCARs) - waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) - die mogelijk levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld met onbekende frequentie (zie rubriek 4.8).

Bij het voorschrijven moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen, en moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet het gebruik van pantoprazol onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

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 Pantomed stop te zetten.

SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet de behandeling met Pantomed 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.

Pantomed bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie farmacokinetiek

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol interfereren met de absorptie van geneesmiddelen waarvan de gastrische pH een belangrijke bepalende factor is van de orale biologische beschikbaarheid, zoals bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

HIV protease-inhibitoren

Gelijktijdige toediening van pantoprazol is niet aanbevolen met HIV protease-inhibitoren waarvan de absorptie afhankelijk is aan de zure intragastrische pH zoals atazanavir door een significante verlaging van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als er wordt geoordeeld dat de combinatie van HIV protease-inhibitoren met een protonpompremmer onvermijdbaar is, dan is een nauwe klinische opvolging (bv. viral load) aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet worden overschreden. De dosering van de HIV protease-inhibitor moet mogelijk worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of INR. Er zijn wel meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die PPI's en warfarine of fenprocoumon gelijktijdig toegediend kregen. Verhogingen in INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloedingen en zelfs tot overlijden. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk worden gecontroleerd op een toename van de INR en de protrombinetijd.

Methotrexaat

Er werd gerapporteerd dat een gelijktijdige toediening van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten leidde tot een verhoging van de niveau's van methotrexaat. Daarom dient in gevallen waar hoge dosissen van methotrexaat gebruikt wordt, bijv. bij kanker en psoriasis, een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen te worden.

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 stoffen, die gemetaboliseerd worden door hetzelfde enzymstelsel, kan niet uitgesloten worden.

Resultaten van een reeks interactiestudies toonden aan 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-gereguleerde 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 inhiberen of induceren:

Inhibitoren van CYP2C19 zoals fluvoxamine kan de systemische blootstelling van pantoprazol verhogen. Bij patiënten die langdurig behandeld worden met hoge doses pantoprazol of met een leverfunctiestoornis kan een dosisverlaging overwogen worden.

Enzyminduceerders die CYP2C19 en CYP3A4 beïnvloeden zoals rifampicine en Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van protonpompremmers dat door deze enzymstelsels gemetaboliseerd worden verlagen.

Interactie van het geneesmiddel met laboratoriumtesten

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij enkele urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die pantoprazol gebruiken. Overweeg een alternatieve methode om positieve resultaten te bevestigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonotaal toxisch is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Pantomed te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pantoprazol in moedermelk maar uitscheiding in humane moedermelk werd gerapporteerd. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient er bij een beslissing om ofwel de borstvoeding stop te zetten of de behandeling met Pantomed stop te zetten/te onthouden rekening gehouden te worden met het voordeel van het geven van borstvoeding aan het kind en het voordeel van de behandeling met Pantomed aan de vrouw.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek zijn er geen gegevens van een verminderende vruchtbaarheid na de 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.

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).

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; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); Hypocalciëmie ⁽¹⁾ ; Hypokaliëmie ⁽¹⁾
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)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie

Frequentie Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen/wazig zien		
Maagdarmlaandoeningen	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/erupties; Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom (TEN); Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); Erythema multiforme; Fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- of wervelfractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasmen ⁽²⁾
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulointerstitiële nefritis (TIN) (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen	Tromboflebitis op	Asthenie, vermoeidheid en	Verhoogde lichaamstemperatuur;		

Frequentie Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
en toedieningsplaat sstoornissen	de plaats van injectie	gevoel van onwel zijn	Perifeer oedeem		

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

^{2.} Spierspasmen ten gevolge van een onbalans van elektrolyten

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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: 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⁺/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 $\pm 0,15$ 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 $\pm 0,1$ l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen 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.

Specifieke 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.

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 verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie niet op.

Leverfunctiestoornis

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 voormag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot vorming van maagcarcinoiden 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

Dinatrium edetaat
Natriumhydroxide (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 voorwaarden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakking met 1 injectieflacon en multiverpakking met 5 (5 verpakkingen met 1) injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.

Ziekenhuisverpakking met 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie.

Ziekenhuis-multiverpakkingen: 5 (5 verpakkingen met 1), 10 (10 verpakkingen met 1) en 20 (20 verpakkingen met 1) injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid door 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie te injecteren in de injectieflacon die het poeder bevat. Het uitzicht van het product na oplossen is een heldere gelige 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.

Pantomed 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

Takeda Belgium
L. Da Vincilaan 7
1930 Zaventem
België

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

BE318297

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/05/2008

Datum van laatste hernieuwing: 22/12/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2025