

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

N.B: deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter is de versie die geldig is op het moment van de beschikking van de Commissie.

Na de beschikking van de Commissie zullen de bevoegde instanties in de lidstaten, in overleg met de referentielidstaat, de productinformatie voor zover noodzakelijk aanpassen. Het is daarom mogelijk dat deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter niet een weergave zijn van de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 20 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

Hulpstof

Iedere maagsapresistente tablet bevat 1,06 microgram sojaolie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet (tablet).

Een gele, ovale biconvexe filmomhulde tablet, met aan één zijde in bruine inkt de opdruk "P20".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen.

Voor langdurige behandeling en ter voorkoming van recidieven van refluxoesofagitis.

Volwassenen

Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) bij risicopatiënten bij wie continue behandeling met NSAIDs nodig is (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten dienen niet gekauwd of fijngemaakt te worden en dienen 1 uur vóór een maaltijd in hun geheel doorgeslikt te worden met wat water.

Aanbevolen dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen

De aanbevolen orale dosering is 1 maagsapresistente tablet Protium 20 mg per dag. Symptoomverlichting wordt over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken. Wanneer dit niet volstaat, zal de symptoomverlichting gewoonlijk bereikt worden na nogmaals 4 weken behandeling. Wanneer symptoomverlichting bereikt is, kunnen terugkerende symptomen onder controle worden gehouden door het instellen van een "on-demand"-regime van eenmaal daags 20 mg indien nodig. In geval symptomen met een "on-demand"-behandeling niet naar tevredenheid onder controle gehouden kunnen worden, zou omzetten naar continue therapie overwogen kunnen worden.

Langdurige behandeling en voorkomen van recidieven van refluxoesofagitis

Voor langdurige behandeling wordt een onderhoudsdosering van 1 maagsapresistente tablet Protium 20 mg per dag aangeraden. Wanneer een recidief optreedt, kan de dosering verhoogd worden naar 40 mg pantoprazol per dag. Protium 40 mg is beschikbaar voor deze behandeling. Na genezing van het recidief

kan de dosering weer teruggebracht worden naar 20 mg pantoprazol.

Volwassenen

Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij risicopatiënten bij wie continue behandeling met NSAID's nodig is.

De aanbevolen orale dosering is één maagsapresistente tablet Protium 20 mg per dag.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen jonger dan 12 jaar

Protium wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dient de dosering van 20 mg pantoprazol per dag niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig.

Ouderen

Bij oudere patiënten is een dosisaanpassing niet nodig.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, gesubstitueerde benzimidazolen, sojaolie of voor één van de andere hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornissen

De leverenzymwaarden van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moeten regelmatig bepaald worden gedurende de behandeling met pantoprazol, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling. Wanneer er een verhoging van de leverenzymwaarden optreedt, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met NSAIDs

Het gebruik van Protium 20 mg als preventie van gastroduodenale ulcera, die geïnduceerd worden door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) moet beperkt worden tot patiënten bij wie chronische behandeling met NSAID's nodig is en die een verhoogd risico hebben om gastro-intestinale complicaties te ontwikkelen. Het verhoogde risico moet beoordeeld worden aan de hand van individuele risicofactoren zoals bijvoorbeeld hoge leeftijd (>65 jaar), voorgeschiedenis van een maagulcus of duodenumulcus of bloedingen in het bovenste deel van de gastro-intestinale tractus.

Bij aanwezigheid van alarmsymptomen

Bij aanwezigheid van elk alarmsymptoom (bv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer verdenking bestaat van een maagulcus of een maagulcus aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten, daar behandeling met pantoprazol de symptomen hiervan kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

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

Gelijktijdige toediening met atazanavir

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompinhibitoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als er wordt geoordeeld dat de combinatie van atazanavir met een protonpompinhibitor onvermijdbaar is, dan is een nauwe klinische opvolging (bv. viral load) aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met daarbij 100 mg ritonavir. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet overschreden worden.

Invloed op vitamine B12 absorptie

Pantoprazol kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden in geval van een langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor gereduceerde vitamine B12 absorptie, wanneer zich bijhorende klinische symptomen manifesteren.

Langdurige behandeling

Bij een langdurige behandeling, in het bijzonder bij een behandelingsperiode van meer dan 1 jaar, dienen patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Pantoprazol kan naar verwachting, zoals alle protonpompinhibitoren (PPIs), de tellingen van bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het bovenste deel van het gastro-intestinale stelsel verhogen. Behandeling met Protium kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Sojaolie

Dit geneesmiddel bevat sojaolie. Dit geneesmiddel niet gebruiken indien de patiënt allergisch is voor pinda's of soja (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van pantoprazol op de absorptie van andere geneesmiddelen

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol de absorptie verminderen van geneesmiddelen waarvan de 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-medicatie (atazanavir)

Gelijktijdige toediening van atazanavir en andere HIV-geneesmiddelen waarvan de absorptie pH-afhankelijk is met protonpompinhibitoren kan leiden tot een substantiële verlaging van de biologische beschikbaarheid van deze HIV-geneesmiddelen en kan invloed hebben op de werkzaamheid van deze geneesmiddelen. Daarom is gelijktijdige toediening van protonpompinhibitoren met atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel er geen interacties zijn waargenomen in klinisch farmacokinetische studies bij gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, is in een aantal geïsoleerde gevallen in de post-marketing periode een verandering in INR-waarde waargenomen tijdens gelijktijdige toediening. Monitoring van de protrombinetijd/INR wordt daarom aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bv. fenprocoumon of warfarine), na initiatie, beëindigen of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

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.

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-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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Protium dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Daarom dient een beslissing over het voortzetten/stoppen van borstvoeding of over het voortzetten/stoppen van de behandeling met Protium gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Protium voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van 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 meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beide optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

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 Stelsel/ Orgaanklasse	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie; Leukopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties, Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergeringen van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn; Duizeligheid			
Oogaandoeningen		Stoornissen van het gezichtsvermogen/ wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree; Misselijkheid/braken; Opgezetten buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak;			
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash/exantheem/erupties; Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom; Erythema multiforme; Fotosensitiviteit
Skeletspierstelselen		Artralgie; Myalgie		

Frequentie				
Systeem/ Orgaanklasse	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
bindweefsel- aandoeningen				
Nier- en urine- aandoeningen				Interstitiële nefritis
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen		Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- toornissen	Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaams- temperatuur; perifeer oedeem		

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 overdosering met klinische symptomen van intoxicatie, kunnen behalve symptomatische en ondersteunende behandeling geen specifieke therapeutische aanbevelingen gedaan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompinhibitoren, ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

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

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het H⁺/K⁺-ATP-ase-enzym remt, 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 protonpompinhibitoren 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.

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pantoprazol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt reeds bereikt na een enkele orale dosis van 20 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van 1-1,5 µg/ml ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening bereikt, en deze waarden blijven constant na meervoudige toediening.

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. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de AUC en de maximale serumconcentratie en dus ook niet op de biologische beschikbaarheid. Slechts de variabiliteit van de lag-tijd neemt toe bij gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

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

Eliminatie

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. 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.

Eigenschappen bij patiënten/speciale groepen

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 plasmaconcentratietijdcurve 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.

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), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie daarom niet op.

Hoewel bij patiënten met levercirrose (klasse A en B volgens Child) de halfwaardetijden tot 3-6 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 3-5 stegen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde individuen.

Ook de lichte stijging van de AUC en C_{\max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere vrijwilligers is klinisch niet relevant.

Kinderen

Bij enkelvoudige orale toediening van dosissen van 20 mg of 40 mg pantoprazol aan kinderen in de leeftijd van 5-16 jaar, waren de AUC en C_{\max} van dezelfde grootte orde als de corresponderende waarden bij volwassenen.

Bij enkelvoudige i.v. 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

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

In reproductiestudies bij dieren werden tekenen van lichte foetotoxiciteit waargenomen bij dosissen boven 5 mg/kg.

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

Kern:

watervrij natriumcarbonaat
mannitol (E421)
crospovidon
povidon K90
calciumstearaat

Omhulling:

hypromellose
povidon K25

titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
propyleenglycol
methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
polysorbaat 80
natriumlaurylsulfaat
triëthylcitraat

Drukinkt:

schellak
rood, zwart en geel ijzeroxide (E172)
soja lecithine
titaniumdioxide (E171)
Antifoam DC 1510 (dimeticonemulsie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles met LDPE schroefdop.

7 maagsapresistente tabletten
10 maagsapresistente tabletten
14 maagsapresistente tabletten
15 maagsapresistente tabletten
24 maagsapresistente tabletten
28 maagsapresistente tabletten
30 maagsapresistente tabletten
48 maagsapresistente tabletten
49 maagsapresistente tabletten
56 maagsapresistente tabletten
60 maagsapresistente tabletten
84 maagsapresistente tabletten
90 maagsapresistente tabletten
98 maagsapresistente tabletten
98 (2x49) maagsapresistente tabletten
100 maagsapresistente tabletten
112 maagsapresistente tabletten
168 maagsapresistente tabletten

Ziekenhuisverpakkingen met

50 maagsapresistente tabletten
56 maagsapresistente tabletten

84 maagsapresistente tabletten
90 maagsapresistente tabletten
112 maagsapresistente tabletten
140 maagsapresistente tabletten
140 (10x14) (5x28) maagsapresistente tabletten
150 (10x15) maagsapresistente tabletten
280 (20x14) (10x28) maagsapresistente tabletten
500 maagsapresistente tabletten
700 (5x140) maagsapresistente tabletten

Blisterverpakkingen (ALU/ALU- blisterverpakkingen) zonder kartonnen versteviging.
Blisterverpakkingen (ALU/ALU- blisterverpakkingen) met kartonnen versteviging (blister-wallet).

7 maagsapresistente tabletten
10 maagsapresistente tabletten
14 maagsapresistente tabletten
15 maagsapresistente tabletten
28 maagsapresistente tabletten
30 maagsapresistente tabletten
49 maagsapresistente tabletten
56 maagsapresistente tabletten
60 maagsapresistente tabletten
84 maagsapresistente tabletten
90 maagsapresistente tabletten
98 maagsapresistente tabletten
98 (2x49) maagsapresistente tabletten
100 maagsapresistente tabletten
112 maagsapresistente tabletten
168 maagsapresistente tabletten

Ziekenhuisverpakkingen met 50 maagsapresistente tabletten
56 maagsapresistente tabletten
84 maagsapresistente tabletten
90 maagsapresistente tabletten
112 maagsapresistente tabletten
140 maagsapresistente tabletten
140 (10x14) (5x28) maagsapresistente tabletten
150 (10x15) maagsapresistente tabletten
280 (20x14) (10x28) maagsapresistente tabletten
500 maagsapresistente tabletten
700 (5x140) maagsapresistente tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

{Naam en adres}

<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

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

<{DD/MM/JJJ}>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Heads of Medicines Agencies (HMA) <http://www.hma.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 40 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere maagsapresistente tablet bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

Hulpstof

Iedere maagsapresistente tablet bevat 1,06 microgram sojaolie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet (tablet).

Een gele, ovale biconvexe filmomhulde tablet, met aan één zijde in bruine inkt de opdruk "P40".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

- refluxoesofagitis

Volwassenen

- in combinatie met geschikte antibiotica voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij patiënten met *H. pylori* geassocieerde ulcera.
- maag- en duodenumulcus.
- Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten dienen niet gekauwd of fijn gemaakt te worden en dienen 1 uur vóór een maaltijd in hun geheel doorgeslikt te worden met wat water.

Aanbevolen dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Refluxoesofagitis

Eén tablet Protium per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Protium per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons is op andere behandelingen. Voor de behandeling van refluxoesofagitis is meestal een behandelingsduur van 4 weken vereist. Indien dit niet voldoende is, zal genezing meestal binnen de volgende 4 weken bereikt worden.

Volwassenen

Eradicatie van *H. pylori* in combinatie met twee geschikte antibiotica

Bij *H. pylori* positieve patiënten met maag- of darmulcera, dient eradicatie van de bacterie te worden verkregen met een combinatietherapie. Men dient de officiële lokale richtlijnen (bv. nationale

aanbevelingen) met betrekking tot bacteriële resistentie en het geschikte gebruik en voorschrijven van antibacteriële stoffen in overweging te nemen.

Voor de eradicatie van *H. pylori* kunnen, afhankelijk van het resistentiepatroon, de volgende combinaties worden aangeraden:

- a) tweemaal daags één tablet Protium
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline
+ tweemaal daags 500 mg claritromycine
- b) tweemaal daags één tablet Protium
+ tweemaal daags 400-500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)
+ tweemaal daags 250-500 mg claritromycine
- c) tweemaal daags één tablet Protium
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline
+ tweemaal daags 400-500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)

Bij de combinatietherapie voor de eradicatie van de *H. pylori* infectie dient de tweede Protium tablet 1 uur vóór de avondmaaltijd genomen te worden. De combinatietherapie wordt over het algemeen toegepast voor een periode van 7 dagen en kan worden verlengd met nog eens 7 dagen tot een maximale duur van 2 weken. Indien additionele behandeling met pantoprazol noodzakelijk is om genezing van de ulcera te verzekeren, dienen de behandelingschema's voor duodenum- of maagulcus te worden gevolgd.

Indien combinatietherapie geen optie is, bv. de patiënt is *H. pylori* negatief, gelden de volgende doseringsaanbevelingen voor Protium monotherapie:

Behandeling van maagulcus

Eén tablet Protium per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Protium per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons is op andere behandelingen. Een periode van 4 weken is gewoonlijk noodzakelijk voor de behandeling van maagulcus. Wanneer dit onvoldoende is, wordt meestal genezing verkregen binnen een additionele behandeling van 4 weken.

Behandeling van duodenumulcus

Eén tablet Protium per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Protium per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons is op andere behandelingen. Een duodenumulcus geneest doorgaans binnen 2 weken. Indien een periode van 2 weken onvoldoende is, wordt genezing in bijna alle gevallen verkregen binnen een additionele periode van 2 weken.

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 (2 tabletten Protium 40 mg). 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.

De behandelingsduur van Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen met pathologische hypersecretie is niet gelimiteerd en dient aangepast te worden aan de klinische behoefte.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen jonger dan 12 jaar

Protium wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag een dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (1 tablet van 20 mg pantoprazol) niet overschreden worden. Protium mag niet gebruikt worden in de combinatietherapie voor de eradicaatie van *H. pylori* bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen, daar tot op heden geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van een dergelijke combinatietherapie met Protium bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig. Protium mag niet gebruikt worden in de combinatietherapie voor eradicaatie van *H. pylori* bij patiënten met nierfunctiestoornissen, omdat op dit moment geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van Protium in de combinatietherapie bij deze patiënten.

Ouderen

Bij oudere patiënten is een dosisaanpassing niet nodig.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, gesubstitueerde benzimidazolen, sojaolie of voor één van de hulpstoffen van Protium of voor the combinatieproducten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornissen

De leverenzymwaarden van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moeten regelmatig bepaald worden gedurende de behandeling met pantoprazol, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling. Wanneer er een verhoging van de leverenzymwaarden optreedt, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Combinatietherapie

In het geval van combinatietherapie dienen de samenvattingen van de kenmerken van de desbetreffende producten in acht te worden genomen.

Bij aanwezigheid van alarmsymptomen

Bij aanwezigheid van elk alarmsymptoom (b.v. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer een maagulcus wordt verdacht of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten, daar behandeling met pantoprazol de symptomen hiervan kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

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

Gelijktijdige toediening met atazanavir

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompinhibitoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als er wordt geoordeeld dat de combinatie van atazanavir met een protonpompinhibitor onvermijdbaar is, dan is een nauwe klinische opvolging (bv. viral load) aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met daarbij 100 mg ritonavir. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet overschreden worden.

Invloed op vitamine B12 absorptie

Bij patiënten met Zollinger-Ellison-syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen die langdurige behandeling behoeven, kan pantoprazol, net als alle andere zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee dient rekening gehouden te worden in geval van langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie of wanneer

zich bijbehorende klinische symptomen manifesteren.

Langdurige behandeling

Bij een langdurige behandeling, in het bijzonder bij een behandelingsperiode van meer dan 1 jaar, dienen patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Pantoprazol kan naar verwachting, zoals alle protonpompinhibitoren, de tellingen van bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het bovenste deel van het gastro-intestinale stelsel verhogen. Behandeling met Protium kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Sojaolie

Dit geneesmiddel bevat sojaolie. Dit geneesmiddel niet gebruiken indien de patiënt allergisch is voor pinda's of soja (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van pantoprazol op de absorptie van andere geneesmiddelen

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol de absorptie verminderen van geneesmiddelen waarvan de 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-medicatie (atazanavir)

Gelijktijdige toediening van atazanavir en andere HIV-geneesmiddelen waarvan de absorptie pH-afhankelijk is, met protonpompinhibitoren kan leiden tot een substantiële verlaging van de biologische beschikbaarheid van deze HIV-geneesmiddelen en kan invloed hebben op de werkzaamheid van deze geneesmiddelen. Daarom is gelijktijdige toediening van protonpompinhibitoren met atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel er geen interacties zijn waargenomen in klinisch farmacokinetische studies bij gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, is in een aantal geïsoleerde gevallen in de post-marketing periode een verandering in INR-waarde waargenomen tijdens gelijktijdige toediening. Monitoring van de protrombinetijd/INR wordt daarom aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bv. fenprocoumon of warfarine), na initiatie, beëindigen of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

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.

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-gerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren ook 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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Protium dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Daarom dient een beslissing over het voortzetten/stoppen van borstvoeding of over het voortzetten/stoppen van de behandeling met Protium gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Protium voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van 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 meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beide optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

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	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem/ Orgaanklasse				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie; Leukopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		

Frequentie Stelsel/ Orgaanklasse	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties, Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergeringen van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn; Duizeligheid			
Oogaandoeningen		Stoornissen van het gezichtsvermogen /wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree; Misselijkheid/braken; Opgezetten buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak;			
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash/exantheem/erupties; Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom; Erythema multiforme; Fotosensitiviteit
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen		Artralgie; Myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen				Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en	Asthenie, vermoeidheid en	Verhoogde lichaams-		

Frequentie	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Stysteem/ Orgaanklasse				
toedieningsplaats toornissen	gevoel van onwel zijn	temperatuur; perifeer oedeem		

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 overdosering met klinische symptomen van intoxicatie, kunnen behalve symptomatische en ondersteunende behandeling geen specifieke therapeutische aanbevelingen gedaan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompinhibitoren, ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

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

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het 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 protonpompinhibitoren 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 remmen onafhankelijk van de soort stimulus door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Pantoprazol heeft na orale en intraveneuze toediening een gelijk effect.

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pantoprazol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt reeds bereikt na een enkele orale dosis van 40 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van ongeveer 2-3 µg/ml gemiddeld 2,5 uur na toediening bereikt, en deze waarden blijven constant na meervoudige toediening.

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. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de AUC en de maximale serumconcentratie en dus ook niet op de biologische beschikbaarheid. Slechts de variabiliteit van de lag-tijd neemt toe bij gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

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

Eliminatie

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. 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.

Eigenschappen bij patiënten/speciale groepen

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 plasmaconcentratietijdcurve 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.

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), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie daarom niet op.

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 individuen.

Ook de lichte stijging van de AUC en C_{max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere vrijwilligers is klinisch niet relevant.

Kinderen

Bij enkelvoudige orale toediening van dosissen van 20 mg of 40 mg pantoprazol aan kinderen in de leeftijd van 5 – 16 jaar, waren de AUC en C_{max} van dezelfde grootte orde als de corresponderende waarden bij volwassenen.

Bij enkelvoudige i.v. 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. AUC en het verdeelvolumen waren overeenkomstig de data bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In reproductiestudies bij dieren werden tekenen van lichte foetotoxiciteit waargenomen bij dosissen boven 5 mg/kg.

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

Kern:

watervrij natriumcarbonaat
mannitol (E421)
crospovidon
povidon K90
calciumstearaat

Omhulling:

hypromellose
povidon K25
titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
propyleenglycol
methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
polysorbaat 80
natriumlaurylsulfaat
triëthylcitraat

Drukinkt:
schellak
rood, zwart en geel ijzeroxide (E172)
sojalecithine
titaniumdioxide (E171)
Antifoam DC 1510 (dimeticonemulsie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles met LDPE schroefdop

7 maagsapresistente tabletten
10 maagsapresistente tabletten
14 maagsapresistente tabletten
15 maagsapresistente tabletten
24 maagsapresistente tabletten
28 maagsapresistente tabletten
30 maagsapresistente tabletten
48 maagsapresistente tabletten
49 maagsapresistente tabletten
56 maagsapresistente tabletten
60 maagsapresistente tabletten
84 maagsapresistente tabletten
90 maagsapresistente tabletten
98 maagsapresistente tabletten
98 (2x49) maagsapresistente tabletten
100 maagsapresistente tabletten
112 maagsapresistente tabletten
168 maagsapresistente tabletten

Ziekenhuisverpakking met 50 maagsapresistente tabletten
90 maagsapresistente tabletten
100 maagsapresistente tabletten
140 maagsapresistente tabletten
140 (10x14) maagsapresistente tabletten
150 (10x15) maagsapresistente tabletten
700 (5x140) maagsapresistente tabletten

Blisterverpakkingen (ALU/ALU- blisterverpakkingen) zonder kartonnen versteviging.
Blisterverpakkingen (ALU/ALU- blisterverpakkingen) met kartonnen versteviging (blister-wallet).

7 maagsapresistente tabletten
10 maagsapresistente tabletten

	14 maagsapresistente tabletten
	15 maagsapresistente tabletten
	28 maagsapresistente tabletten
	30 maagsapresistente tabletten
	49 maagsapresistente tabletten
	56 maagsapresistente tabletten
	60 maagsapresistente tabletten
	84 maagsapresistente tabletten
	90 maagsapresistente tabletten
	98 maagsapresistente tabletten
	98 (2x49) maagsapresistente tabletten
	100 maagsapresistente tabletten
	112 maagsapresistente tabletten
	168 maagsapresistente tabletten
Ziekenhuisverpakking met	50 maagsapresistente tabletten
	90 maagsapresistente tabletten
	100 maagsapresistente tabletten
	140 maagsapresistente tabletten
	140 (10x14) maagsapresistente tabletten
	150 (10x15) maagsapresistente tabletten
	700 (5x140) maagsapresistente tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

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

<{DD/MM/JJJJ}>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Heads of Medicines Agencies (HMA) <http://www.hma.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 40 mg poeder voor oplossing voor injectie
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

Hulpstoffen

Iedere injectieflacon bevat 1 mg dinatriumedetaat en 0,24 mg natriumhydroxide.

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

Voor een 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

- 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 Protium 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 Protium i.v. te worden beëindigd en dient in plaats daarvan 40 mg pantoprazol oraal te worden toegediend.

Aanbevolen dosering

Duodenumulcus, maagulcus, refluxoesofagitis

De aanbevolen intraveneuze dosering bedraagt één injectieflacon (40 mg pantoprazol) Protium 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 Protium. 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 Protium voldoende om in de meerderheid van de patiënten binnen één uur een vermindering van zuurafgifte te bereiken binnen het doelbereik (< 10 mEq/h).

Speciale patiëntengroepen

Pediatri sche patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Protium 40 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar totdat er meer gegevens beschikbaar komen.

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).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig.

Ouderen

Bij oudere patiënten is een dosisaanpassing niet nodig.

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 één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij aanwezigheid van alarmsymptomen

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, daar behandeling met pantoprazol de symptomen hiervan kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

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 atazanavir

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompinhibitoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als er wordt geoordeeld dat de combinatie van atazanavir met een protonpompinhibitor onvermijdelijk is, dan is een nauwe klinische opvolging (bv. viral load) aanbevolen in combinatie met

een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met daarbij 100 mg ritonavir. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet overschreden worden.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Pantoprazol kan naar verwachting, zoals alle protonpompinhibitoren, de tellingen van bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het bovenste deel van het gastro-intestinale stelsel verhogen. Behandeling met Protium kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

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

Effect van pantoprazol op de absorptie van andere geneesmiddelen

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol de absorptie verminderen van geneesmiddelen waarvan de 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-medicatie (atazanavir)

Gelijktijdige toediening van atazanavir en andere HIV-geneesmiddelen waarvan de absorptie pH-afhankelijk is, met protonpompinhibitoren kan leiden tot een substantiële verlaging van de biologische beschikbaarheid van deze HIV-geneesmiddelen en kan invloed hebben op de werkzaamheid van deze geneesmiddelen. Daarom is gelijktijdige toediening van protonpompinhibitoren met atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel er geen interacties zijn waargenomen in klinisch farmacokinetische studies bij gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, is in een aantal geïsoleerde gevallen in de post-marketing periode een verandering in INR-waarde waargenomen tijdens gelijktijdige toediening. Monitoring van de protrombinetijd/INR wordt daarom aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bv. fenprocoumon of warfarine), na initiatie, beëindigen of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

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.

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-geregelde 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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Protium dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Daarom dient een beslissing over het voortzetten/stoppen van borstvoeding of over het voortzetten/stoppen van de behandeling met Protium gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Protium voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van 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 meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beide optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

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 Stelsel/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Trombocytopenie ; Leukopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden,		Hyponatriëmie

Frequentie Systemeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			cholesterol); gewichts- veranderingen		
Psychische stoornissen		Slaapstoornis- sen	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)
Zenuwstelselaan- doeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid			
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen/ wazig zien		
Maagdarmselselaan- doeningen		Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezetten buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen , γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatozellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash/exantheem/ erupties; Pruritis	Urticaria; Angio- oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom; Erythema multiforme; Fotosensitiviteit
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Artralgie; Myalgie		
Nier- en urine-wegaandoeni- ngen					Interstitiële nephritis
Voortplantingsstel- sel- en borstaandoeninge- n			Gynaecomastie		

Frequentie Systemeem/ Orgaanklasse					
	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats toornissen	Tromboflebit is op de plaats van injectie	Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaams- temperatuur; perifeer oedeem		

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 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: Protonpompinhibitoren, 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 protonpompinhibitoren 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.

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.

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.

Eliminatie

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. 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 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.

Eigenschappen bij patiënten/speciale groepen

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.

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.

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.

Ook de lichte stijging van de AUC en C_{\max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere vrijwilligers is klinisch niet relevant.

Kinderen

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

Preklinische 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 reproductiestudies bij dieren werden tekenen van lichte foetotoxiciteit waargenomen bij dosissen boven 5 mg/kg.

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 (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 bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingen van 1 injectieflacon, 5 (5x1) injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.

Ziekenhuisverpakkingen: 1, 5 (5x1), 10 (10x1) en 20 (20x1) injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.

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 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.
Protium 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

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

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

<{DD/MM/JJJ}>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Heads of Medicines Agencies (HMA) <http://www.hma.eu>

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 20 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojaolie. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking met 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, 112, 168
maagsapresistente tabletten.

Ziekenhuisverpakking met 50, 56, 84, 90, 112, 140, 140 (10x14 of 5x28), 150 (10x15), 280 (20x14 of
10x28), 500, 700 (5x140) maagsapresistente tabletten

(Deel van een) ziekenhuisverpakking – mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

In zijn geheel doorslikken, niet kauwen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[To be completed nationally]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Blister-wallet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 20 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojaolie. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking met 5 maagsapresistente tabletten.

Verpakking met 7 maagsapresistente tabletten.

(Deel van een) ziekenhuisverpakking – mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

In zijn geheel doorslikken, niet kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 20 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Etiket fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 20 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojaolie. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking met 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 168 maagsapresistente tabletten

Ziekenhuisverpakking met 50, 56, 84, 90, 112, 140, 140 (10x14 of 5x28), 150 (10x15), 280 (20x14 of 10x28), 500, 700 (5x140) maagsapresistente tabletten

(Deel van een) ziekenhuisverpakking – mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

In zijn geheel doorslikken, niet kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[To be completed nationally]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojaolie. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking met 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, 112, 168 maagsapresistente tabletten.

Ziekenhuisverpakking met 50, 90, 100, 140, 140 (10x14), 150 (10x15), 700 (5x140) maagsapresistente tabletten.

(Deel van een) ziekenhuisverpakking – mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

In zijn geheel doorslikken, niet kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[To be completed nationally]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Blister wallet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke maagsapresistente tablet bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojaolie. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking met 5 maagsapresistente tabletten
Verpakking met 7 maagsapresistente tabletten

(Deel van een) ziekenhuisverpakking – mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
In zijn geheel doorslikken, niet kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

etiket fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg maagsapresistente tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke maagsapresistente tablet bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojaolie. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking met 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 168 maagsapresistente tabletten.

Ziekenhuisverpakking met 50, 90, 100, 140, 140 (10x14), 150 (10x15), 700 (5x140) maagsapresistente tabletten.

(Deel van een) ziekenhuisverpakking – mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

In zijn geheel doorslikken, niet kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[To be completed nationally]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 40 mg poeder voor oplossing voor injectie
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Elke injectieflacon bevat 1 mg dinatriumedetaat en 0,24 mg natriumhydroxide.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie.

Verpakking met 1 injectieflacon.

Verpakking met 5 (5x1) injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking met 1 injectieflacon.

Ziekenhuisverpakking met 5 (5x1) injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking met 10 (10x1) injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking met 20 (20x1) injectieflacons.

(Deel van een) ziekenhuisverpakking – mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na reconstitutie (en verdunnen): 12 uur

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[To be completed nationally]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 40 mg poeder voor oplossing voor injectie
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

3. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na reconstitutie: 12 uur

5. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6. PARTIJNUMMER

<Lot><Batch>

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) **20 mg maagsapresistente tabletten**
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Protium en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Protium inneemt
3. Hoe wordt Protium ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Protium
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PROTIUM EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Protium is een selectieve “protonpompremmer”, een geneesmiddel dat het de hoeveelheid zuur die in uw maag wordt geproduceerd vermindert. Het wordt gebruikt voor de behandeling van maagzuurgerelateerde maag- en darmziekten.

Protium wordt gebruikt voor:

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

- De behandeling van klachten (bv. brandend maagzuur, zure oprispingen, pijn bij het slikken) die samengaan met een slokdarmaandoening die wordt veroorzaakt door het terugvloeien van maagzuur uit de maag.
- Langdurige behandeling van refluxoesofagitis (een ontsteking van de slokdarm, die samengaat met het terugvloeien van maagzuur), en om te voorkomen dat refluxoesofagitis terugkomt.

Volwassenen:

- Om zweren van de maag en twaalfvingerige darm te voorkomen, die worden veroorzaakt door niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (ontstekingsremmende middelen (NSAID's), bv. ibuprofen) bij risicopatiënten die continu NSAID's moeten gebruiken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PROTIUM INNEEMT

Neem Protium niet in

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor pantoprazol, sojaolie of voor één van de andere bestanddelen van Protium (zie rubriek 6).

- Als u allergisch bent voor geneesmiddelen die andere protonpompremmers bevatten.

Wees extra voorzichtig met Protium

- Indien u ernstige leverproblemen heeft. Indien u ooit problemen met uw lever heeft gehad, moet u dat aan uw arts vertellen. Deze zal uw leverenzymen vaker controleren, vooral wanneer u Protium als langdurige behandeling gebruikt; eventueel wordt de behandeling dan beëindigd. In geval van een verhoging van de leverenzymen dient de behandeling gestopt te worden.
- Indien u continu geneesmiddelen moet gebruiken die NSAID's worden genoemd en u Protium krijgt omdat u een verhoogd risico hebt op maag- en darmcomplicaties. Of u een verhoogd risico heeft zal worden beoordeeld op basis van uw persoonlijke risicofactoren, zoals uw leeftijd (65 jaar of ouder), een voorgeschiedenis van zweren in de maag of twaalfvingerige darm of van maag- of darmbloedingen.
- Indien u verminderde lichaamsreserves heeft of risicofactoren voor een verminderde hoeveelheid vitamine B12 heeft en u langdurig met pantoprazol wordt behandeld. Zoals alle zuurverminderende middelen, kan pantoprazol tot een verminderde opname van vitamine B12 leiden.
- Indien u tegelijk met pantoprazol een geneesmiddel gebruikt dat atazanavir bevat (voor de behandeling van een HIV-infectie). Raadpleeg uw arts voor specifiek advies.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u één van de volgende symptomen opmerkt:

- onbedoeld gewichtsverlies
- herhaaldelijk braken
- slikproblemen
- braken van bloed
- u ziet bleek en voelt zich zwak (bloedarmoede)
- u bemerkt bloed in uw ontlasting
- ernstige en/of aanhoudende diarree, aangezien Protium in verband gebracht werd met een kleine toename van diarree, veroorzaakt door een infectie.

Uw arts kan besluiten dat u een aantal onderzoeken moet ondergaan om een kwaadaardige ziekte uit te sluiten, omdat pantoprazol ook de verschijnselen van kanker verlicht; hierdoor zou vertraging kunnen optreden bij het stellen van de diagnose. Indien uw klachten ondanks de behandeling blijven bestaan, zullen verdere onderzoeken worden overwogen.

Indien u langdurig (langer dan 1 jaar) Protium 20 mg tabletten gebruikt, zal uw arts u waarschijnlijk onder regelmatige controle houden. Telkens wanneer u bij uw arts komt, moet u nieuwe en uitzonderlijke symptomen en bijzonderheden melden.

Inname met andere geneesmiddelen

Protium kan invloed hebben op de werkzaamheid van andere geneesmiddelen. Daarom moet u uw arts raadplegen als u gebruik maakt van

- geneesmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol en posaconazol (gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties) of erlotinib (gebruikt bij bepaalde vormen van kanker), omdat Protium ertoe kan leiden dat deze en andere geneesmiddelen niet goed werken.
- warfarine en fenprocoumon, die invloed hebben op de stolling of verdunning van het bloed. Mogelijk moeten extra controleonderzoeken plaatsvinden.
- atazanavir (wordt gebruikt om HIV-infectie te behandelen).

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende data over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uitscheiding in de moedermelk is gemeld. Indien u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn of indien u

borstvoeding geeft, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts van mening is dat het voordeel voor u groter is dan het potentiële risico voor uw ongeboren kind of baby. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u bijwerkingen zoals duizeligheid en verstoord zicht ervaart, dient u geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Protium

Protium bevat sojaolie. Gebruik dit geneesmiddel niet als u allergisch bent voor pinda's of soja.

3. HOE WORDT PROTIUM INGENOMEN

Volg bij het innemen van Protium nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Wanneer en hoe moet u Protium innemen?

Neem de tabletten 1 uur vóór een maaltijd in, zonder te kauwen of te breken, en slik ze met wat water in hun geheel door.

Tenzij uw arts iets anders heeft gezegd, is de gebruikelijke dosis:

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar:

Voor de behandeling van klachten (bv. brandend maagzuur, zure oprispingen, pijn bij het slikken) die samengaan met slokdarmlijden:

De gebruikelijke dosis is één tablet per dag. Deze dosis geeft doorgaans binnen 2-4 weken, en uiterlijk na nog eens 4 weken, verlichting van de klachten. Uw arts zal u vertellen hoe lang u moet doorgaan met het gebruik van het geneesmiddel. Indien hierna opnieuw klachten optreden, kunnen die onder controle worden gehouden door inname van één tablet per dag, zo nodig.

Voor de langdurige behandeling van refluxoesofagitis en om te voorkomen dat refluxoesofagitis terugkomt:

De gebruikelijke dosis is één tablet per dag. Indien de ziekte terugkomt kan uw arts de dosis verdubbelen. In dit geval kunt u als alternatief Protium 40 mg tabletten gebruiken, één per dag. Na genezing kunt u de dosis weer verlagen naar één tablet (20 mg) per dag.

Volwassenen:

Ter voorkoming van zweren in de twaalfvingerige darm bij patiënten die continu NSAID's moeten innemen:

De gebruikelijke dosis is één tablet per dag.

Speciale patiëntgroepen:

- Indien u ernstige leverproblemen heeft, mag u niet meer dan één 20 mg tablet per dag nemen.
- Kinderen onder de 12 jaar. Deze tabletten worden niet aanbevolen voor kinderen onder de 12 jaar.

Wat u moet doen als u meer van Protium heeft ingenomen dan u zou mogen

Vertel dit aan uw arts of apotheker. Er zijn geen symptomen bekend van overdosering.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Protium in te nemen

U mag geen dubbele dosis nemen om de vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende, normale dosis op de gebruikelijke tijd.

Als u stopt met het innemen van Protium

Stop niet met het gebruik van deze tabletten zonder eerst met uw arts of apotheker te overleggen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Protium bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt gedefinieerd worden:

zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

Indien u één van de volgende bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van deze tabletten en uw arts onmiddellijk op de hoogte stellen of contact opnemen met de Eerste Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- **Ernstige allergische reacties (frequentie zelden):** zwelling van de tong en/of keel, problemen met slikken, galbulten (netelroos), ademhalingsmoeilijkheden, allergische zwelling van het gelaat (Quincke-oedeem/angio-oedeem), ernstige duizeligheid met een zeer snelle hartslag en veel zweeten.
- **Ernstige huidaandoeningen (frequentie niet bekend):** blaarvorming van de huid en snelle achteruitgang van uw algemene gezondheidstoestand, oppervlakkige beschadiging (inclusief lichte bloedingen) van de ogen, neus, mond/lippen of geslachtsorganen (Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom, Erythema multiforme) en overgevoeligheid voor licht.
- **Andere ernstige aandoeningen (frequentie niet bekend):** gelige verkleuring van de huid of van het oogwit (ernstige schade aan de levercellen, geelzucht) of koorts, huiduitslag en vergrote nieren, soms met pijn bij het plassen en lage rugpijn (ernstige nierontsteking).

Andere bekende bijwerkingen zijn:

- **Soms** (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)
hoofdpijn; duizeligheid; diarree; misselijk voelen, braken; opgezetten buik en winderigheid; obstipatie; droge mond; pijn en ongemak in de bovenbuik; uitbraak van jeukende huiduitslag (Rash/exantheem/erupties); jeuk; zwak, uitgeput gevoel of gevoel van onwel zijn; slaapproblemen.
- **Zelden** (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
verstoord zicht, zoals wazig zien; galbulten (netelroos); pijn in de gewrichten; spierpijnen; veranderingen in gewicht; verhoogde lichaamstemperatuur; opgezetten armen en/of benen (perifeer oedeem); allergische reacties; neerslachtigheid (depressie), borstvorming bij mannen
- **Zeer zelden** (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)
desoriëntatie.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
hallucinaties, verwardheid (in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van deze symptomen); verlaagde natriumwaarde in het bloed.

Bijwerkingen die worden vastgesteld door bloedonderzoek:

- **Soms** (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

- een verhoging van de leverenzymen.
- **Zelden** (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
een verhoging in het bilirubinegehalte; verhoogd vetgehalte in het bloed
- **Zeer zelden** (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)
een verlaging van het aantal bloedplaatjes, wat ertoe kan leiden dat u meer bloedt dan normaal of vaker blauwe plekken heeft; een verlaging van het aantal witte bloedcellen, wat tot frequentere infecties kan leiden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als u een bijwerking bemerkt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U PROTIUM

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Protium niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de container na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

- *Wat bevat Protium*

Het werkzame bestanddeel is pantoprazol. Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

- De andere bestanddelen zijn:

Kern: watervrij natriumcarbonaat, mannitol, crospovidon, povidon K90, calciumstearaat.

Omhulling: hypromellose, povidon K25, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), propyleenglycol, methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1), polysorbaat 80, natriumlaurylsulfaat, triëthylcitraat.

Drukinkt: schellak, rood, zwart en geel ijzeroxide (E172), sojalecithine, titaniumdioxide (E171) en antifoam DC 1510 (dimeticonemulsie).

Hoe ziet Protium er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Een gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met aan één zijde de opdruk "P20".

Verpakkingen: flessen (hoge dichtheid polyethyleen container met hoge dichtheid polyethyleen schroefdop) en blisterverpakkingen (ALU/ALU- blisterverpakkingen) zonder kartonnen versteviging of met kartonnen versteviging (blister wallet).

Protium is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgroottes:

Verpakkingen met 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98, (2x49), 100, 112, 168 maagsapresistente tabletten.

Ziekenhuisverpakkingen met 50, 56, 84, 90, 112, 140, 140 (10x14 of 5x28), 150 (10x15), 280 (20x14 of 10x28), 500, 700 (5x140) maagsapresistente tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fabrikant

Nycomed GmbH

Production site Oranienburg

Lehnitzstraße 70-98

D-16515 Oranienburg

Duitsland

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Naam Lidstaat	Naam van het geneesmiddel
België	Pantozol, Zurcale
Bulgarije	Controloc
Cyprus	Controloc
Denemarken	Pantoloc
Duitsland	Pantozol 20 mg, Pantoprazol NYC 20 mg, Pantoprazol 20 mg Byk, Rifun 20 mg, Pantoprazole Lomberg 20 mg, PantoLomberg 20 mg, Zurcal S 20 mg
Estland	Controloc 20 mg
Finland	Somac 20 mg
Frankrijk	Eupantol 20 mg, Inipomp 20 mg, Pantec 20 mg, Pantipp 20 mg
Griekenland	Controloc 20 mg, Zurcazol 20 mg
Groot-Brittannië	Protium 20 mg
Hongarije	Controloc 20 mg
Ierland	Protium 20 mg
Italië	Pantorc, Pantopan, Pantecta, Peptazol
Letland	Controloc 20 mg
Litouwen	Controloc 20 mg
Luxemburg	Pantozol-20, Panto-Byk-20
Nederland	Pantozol 20
Noorwegen	Somac
Oostenrijk	Pantoloc 20 mg-Filmtabletten, Zurcal 20 mg-Filmtabletten
Polen	Controloc 20
Portugal	Pantoc, Zurcal, Apton, Pantoprazole ALTANA 20 mg
Roemenië	Controloc 20 mg
Slowakije	Controloc 20 mg
Slovenië	Controloc 20 mg
Spanje	Pantecta 20 mg comprimidos gastrorresistentes Blister, Anagastra 20 mg Blister, Ulcotenal 20 mg comprimidos gastrorresistentes Blister
Tsjechië	Controloc 20 mg
Zweden	Pantoloc

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Heads of Medicines Agencies (HMA) <http://www.hma.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) **40 mg maagsapresistente tabletten**
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Protium en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Protium inneemt
3. Hoe wordt Protium ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Protium
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PROTIUM EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Protium is een selectieve “protonpompremmer”, dat wil zeggen dat het de hoeveelheid zuur die in uw maag wordt geproduceerd vermindert. Het wordt gebruikt voor de behandeling van maagzuurgerelateerde maag- en darmziekten.

Protium wordt gebruikt voor de behandeling van:

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

- Refluxoesofagitis. Een ontsteking van uw slokdarm (de verbinding tussen uw keel en uw maag), die samengaat met het terugvloeien van maagzuur.

Volwassenen:

- Een infectie met een bacterie, *Helicobacter pylori* genaamd, bij patiënten met zweren in de twaalfvingerige darm en de maag, in combinatie met twee antibiotica (uitroeingsbehandeling). Het doel is om de bacteriën uit de weg te ruimen en daarmee de kans te verkleinen dat deze zweren terugkomen.
- Maagzweren en zweren in de twaalfvingerige darm.
- Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen waarbij te veel zuur in de maag wordt geproduceerd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PROTIUM INNEEMT

Neem Protium niet in

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor pantoprazol, sojaolie of voor één van de andere bestanddelen van Protium (zie rubriek 6).
- Als u allergisch bent voor geneesmiddelen die andere protopompremmers bevatten.

Wees extra voorzichtig met Protium

- Als u ernstige leverproblemen heeft. Indien u ooit problemen met uw lever heeft gehad, moet u dat aan uw arts vertellen. Deze zal uw leverenzymen vaker controleren vooral wanneer u Protium als langdurige behandeling gebruikt. In geval van een verhoging van de leverenzymen dient de behandeling gestopt te worden.
- als u verminderde lichaamsreserves heeft of risicofactoren voor een verminderde hoeveelheid vitamine B12 heeft en u langdurig met pantoprazol wordt behandeld. Zoals alle zuurverminderende middelen, kan pantoprazol tot een verminderde opname van vitamine B12 leiden.
- als u tegelijk met pantoprazol een geneesmiddel gebruikt dat atazanavir (voor de behandeling van HIV-infectie) bevat. Raadpleeg uw arts voor specifiek advies.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u één van de volgende symptomen opmerkt:

- onbedoeld gewichtsverlies
- herhaaldelijk braken
- slikproblemen
- braken van bloed
- u ziet bleek en voelt zich zwak (bloedarmoede)
- u bemerkt bloed in uw ontlasting
- ernstige en/of aanhoudende diarree, aangezien Protium in verband gebracht werd met een kleine toename van diarree, veroorzaakt door een infectie.

Uw arts kan besluiten dat u een aantal onderzoeken moet ondergaan om een kwaadaardige ziekte uit te sluiten, omdat pantoprazol ook de verschijnselen van kanker verlicht; hierdoor zou vertraging kunnen optreden bij het stellen van de diagnose. Indien uw klachten ondanks de behandeling blijven bestaan, zullen verdere onderzoeken worden overwogen.

Indien u langdurig (langer dan 1 jaar) Protium gebruikt, zal uw arts u waarschijnlijk onder regelmatige controle houden. Telkens wanneer u bij uw arts komt, moet u nieuwe en uitzonderlijke symptomen en bijzonderheden melden.

Inname met andere geneesmiddelen

Protium kan invloed hebben op de werkzaamheid van andere geneesmiddelen. Daarom moet u uw arts raadplegen als u gebruik maakt van

- geneesmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol en posaconazol (gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties) of erlotinib (gebruikt bij bepaalde vormen van kanker), omdat Protium ertoe kan leiden dat deze en andere geneesmiddelen niet goed werken.
- warfarine en fenprocoumon, die invloed hebben op de stolling of verdunning van het bloed. Mogelijk moeten extra controleonderzoeken plaatsvinden.
- atazanavir (wordt gebruikt om HIV-infectie te behandelen).

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende data over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uitscheiding in de moedermelk is gemeld. Indien u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn of indien u borstvoeding geeft, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts van mening is dat het voordeel voor u groter is dan het potentiële risico voor uw ongeboren kind of baby.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u bijwerkingen zoals duizeligheid en verstoord zicht ervaart, dient u geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Protium

Protium bevat sojaolie. Gebruik dit geneesmiddel niet als u allergisch bent voor pinda's of soja.

3. HOE WORDT PROTIUM INGENOMEN

Volg bij het innemen van Protium nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Wanneer en hoe moet u Protium innemen?

Neem de tabletten 1 uur vóór een maaltijd in, zonder te kauwen of te breken, en slik ze met wat water in hun geheel door.

Tenzij uw arts iets anders heeft gezegd, is de gebruikelijke dosis:

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar:

Voor de behandeling van refluxoesofagitis:

De gebruikelijke dosis is één tablet per dag. Uw arts kan u vertellen om over te gaan naar 2 tabletten per dag. De behandelingsduur voor refluxoesofagitis is doorgaans tussen de 4 en 8 weken. Uw arts zal u vertellen hoe lang u uw geneesmiddel dient te nemen.

Volwassenen:

Voor de behandeling van een infectie met een bacterie, *Helicobacter pylori* genaamd, bij patiënten met zweren in de twaalfvingerige darm en maagzweren, in combinatie met twee antibiotica (uitroeiingsbehandeling):

Eén tablet tweemaal per dag, plus twee antibioticumtabletten: ofwel amoxicilline, ofwel claritromycine ofwel metronidazol (of trinitidazol), die u elk tweemaal per dag tezamen met uw pantoprazoltablet moet innemen. Neem de eerste pantoprazoltablet 1 uur vóór het ontbijt en de tweede pantoprazoltablet 1 uur vóór uw avondmaaltijd. Houdt u zich aan de instructies van uw arts en zorg dat u de bijsluiters van deze antibiotica doorleest.

De gebruikelijke behandelingsduur is 1-2 weken.

Voor de behandeling van maagzweren en zweren in de twaalfvingerige darm:

De gebruikelijke dosis is één tablet per dag. Na overleg met uw arts kan de dosis worden verdubbeld. Uw arts zal u vertellen hoe lang u met het gebruik van het geneesmiddel moet doorgaan. De behandelingsduur voor maagzweren is doorgaans tussen de 4 en 8 weken. De behandelingsduur voor zweren van de twaalfvingerige darm is doorgaans tussen de 2 en 4 weken.

Voor de langdurige behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom en van andere aandoeningen waarbij te veel maagzuur wordt geproduceerd:

De aanbevolen startdosis is gewoonlijk twee tabletten per dag.

Neem de twee tabletten 1 uur vóór een maaltijd. Uw arts kan de dosis later bijstellen, afhankelijk van de hoeveelheid maagzuur die u produceert. Indien meer dan twee tabletten per dag zijn voorgeschreven, neem de tabletten dan verdeeld over 2 innames in.

Indien uw arts een dagelijkse dosis van meer dan vier tabletten per dag voorschrijft, zal hij of zij u precies vertellen wanneer u met het gebruik van het geneesmiddel moet stoppen.

Speciale patiëntgroepen:

- Indien u nierproblemen heeft, matige of ernstige leverproblemen, mag u Protium niet innemen voor de eradicatie van *Helicobacter pylori*.

- Indien u ernstige leverproblemen heeft, dient u niet meer dan één 20 mg pantoprazol tablet per dag te nemen (voor dit doel zijn er tabletten met 20 mg pantoprazol beschikbaar).
- Kinderen onder de 12 jaar. Deze tabletten worden niet aanbevolen voor kinderen onder de 12 jaar.

Wat u moet doen als u meer van Protium heeft ingenomen dan u zou mogen

Vertel dit aan uw arts of apotheker. Er zijn geen symptomen bekend van overdosering.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Protium in te nemen

U mag geen dubbele dosis nemen om de vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende, normale dosis op de gebruikelijke tijd.

Als u stopt met het innemen van Protium

Stop niet met het gebruik van deze tabletten zonder eerst met uw arts of apotheker te overleggen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Protium bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt gedefinieerd worden:

zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

Indien u één van de volgende bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van deze tabletten en uw arts onmiddellijk op de hoogte stellen of contact opnemen met de Eerste Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- **Ernstige allergische reacties (frequentie zelden):** zwelling van de tong en/of keel, problemen met slikken, galbulten (netelroos), ademhalingsmoeilijkheden, allergische zwelling van het gelaat (Quincke-oedeem/angio-oedeem), ernstige duizeligheid met een zeer snelle hartslag en veel zweten.
- **Ernstige huidaandoeningen (frequentie niet bekend):** blaarvorming van de huid en snelle achteruitgang van uw algemene gezondheidstoestand, oppervlakkige beschadiging (inclusief lichte bloedingen) van de ogen, neus, mond/lippen of geslachtsorganen (Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom, Erythema multiforme) en overgevoeligheid voor licht.
- **Andere ernstige aandoeningen (frequentie niet bekend):** gelige verkleuring van de huid of van het oogwit (ernstige schade aan de levercellen, geelzucht) of koorts, huiduitslag en vergrote nieren, soms met pijn bij het plassen en lage rugpijn (ernstige nierontsteking).

Andere bijwerkingen zijn:

- **Soms** (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)
hoofdpijn; duizeligheid; diarree; misselijk voelen, braken; opgezette buik en winderigheid; obstipatie; droge mond; pijn en ongemak in de bovenbuik; uitbraak van jeukende huiduitslag

- (Rash/exantheem/erupties); jeuk; zwak, uitgeput gevoel of gevoel van onwel zijn; slaapproblemen.
- **Zelden** (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
verstoord zicht, zoals wazig zien; galbulten (netelroos); pijn in de gewrichten; spierpijnen; veranderingen in gewicht; verhoogde lichaamstemperatuur; opgezette armen en/of benen (perifeer oedeem); allergische reacties; neerslachtigheid (depressie), borstvorming bij mannen.
 - **Zeer zelden** (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)
desoriëntatie.
 - **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
hallucinaties, verwardheid (in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van deze symptomen hadden); verlaagde natriumwaarde in het bloed.

Bijwerkingen die worden vastgesteld door bloedonderzoek:

- **Soms** (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)
een verhoging van de leverenzymen.
- **Zelden** (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
een verhoging in het bilirubinegehalte; verhoogd vetgehalte in het bloed.
- **Zeer zelden** (komt voor bij minder dan 1 op elke 10.000 behandelde patiënten)
een verlaging van het aantal bloedplaatjes, wat ertoe kan leiden dat u meer bloedt dan normaal of vaker blauwe plekken heeft; een verlaging van het aantal witte bloedcellen, wat tot frequentere infecties kan leiden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als u een bijwerking bemerkt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U PROTIUM

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Protium niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de container na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Protium

- Het werkzame bestanddeel is pantoprazol. Elke maagsapresistente tablet bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).
- De andere bestanddelen zijn:
Kern: watervrij natriumcarbonaat, mannitol, crospovidon, povidon K90, calciumstearaat.
Omhulling: hypromellose, povidon K25, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), propyleenglycol, methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1), polysorbaat 80, natriumlaurylsulfaat, triëthylcitraat
Drukinkt: schellak, rood, zwart en geel ijzeroxide (E172), sojalecithine, titaniumdioxide (E171) en antifoam DC 1510 (dimeticon emulsie).

Hoe ziet Protium er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Een gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met aan één zijde de opdruk "P40".

Verpakkingen: flessen (hoge dichtheid polyethyleen container met hoge dichtheid polyethyleen schroefdop) en blisterverpakkingen (ALU/ALU- blisterverpakkingen) zonder kartonnen versteviging of met kartonnen versteviging (blister wallet).

Protium is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgroottes:

Verpakkingen met 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100, 112, 168 maagsapresistente tabletten.

Ziekenhuisverpakkingen met 50, 90, 100, 140, 140 (10x14), 150 (10x15), 700 (5x140) maagsapresistente tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fabrikant

Nycomed GmbH

Production Site Oranienburg

Lehnitzstraße 70-98

D-16515 Oranienburg

Duitsland

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Naam van de lidstaat	Naam van het geneesmiddel
België	Pantozol, Zurcale
Bulgarije	Controloc
Cyprus	Controloc
Denemarken	Pantoloc
Duitsland	Pantozol 40 mg, Pantoprazol NYC 40 mg, Rifun 40 mg, Zurcal S 40 mg
Estland	Controloc 40 mg
Finland	Somac 40 mg
Frankrijk	Eupantol 40 mg, Inipomp 40 mg, Pantec 40 mg, Pantipp 40 mg
Griekenland	Controloc, Zurcazol
Groot-Brittannië	Protium 40 mg
Hongarije	Controloc 40 mg
Ierland	Protium
Italië	Pantorc, Pantopan, Pantecta, Peptazol
Letland	Controloc 40 mg
Litouwen	Controloc 40 mg
Luxemburg	Pantozol-40, Panto-Byk-40
Nederland	Pantozol, Pantoprazol Byk

Noorwegen	Somac
Oostenrijk	Pantoloc 40 mg-Filmtabletten, Zurcal 40 mg-Filmtabletten
Polen	Controloc 40
Portugal	Pantoc 40 mg, Zurcal 40 mg, Apton 40 mg, Pantoprazole ALTANA 40 mg
Roemenië	Controloc 40 mg
Slowakije	Controloc 40 mg
Slovenië	Controloc 40 mg
Spanje	Pantecta 40 mg Blister, Anagastra 40 mg Blister, Ulcotenal 40 mg Blister
Tsjechië	Controloc 40 mg
Zweden	Pantoloc

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Heads of Medicines Agencies (HMA) <http://www.hma.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) **40 mg poeder voor oplossing voor injectie**
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Pantoprazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Protium en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Protium gebruikt
3. Hoe wordt Protium gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Protium
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PROTIUM EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Protium is een selectieve “protonpompremmer”, een geneesmiddel dat de hoeveelheid zuur die in uw maag wordt geproduceerd vermindert. Het wordt gebruikt voor de behandeling van maagzuurgerelateerde maag- en darmziekten.

Dit geneesmiddel wordt in een ader geïnjecteerd en krijgt u alleen als uw arts denkt dat pantoprazolinjecties momenteel geschikter voor u zijn dan pantoprazoltabletten. Zodra uw arts denkt dat het kan, zullen uw injecties worden vervangen door tabletten.

Protium wordt gebruikt voor de behandeling van:

- Refluxoesofagitis. Een ontsteking van uw slokdarm (de verbinding tussen uw keel en uw maag), die samengaat met het terugvloeien van maagzuur.
- Maagzweren en zweren in de twaalfvingerige darm.
- Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen waarbij te veel zuur in de maag wordt geproduceerd.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PROTIUM GEBRUIKT

Gebruik Protium niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor pantoprazol of voor één van de andere bestanddelen van Protium (zie rubriek 6).
- Als u allergisch bent voor geneesmiddelen die andere protonpompremmers bevatten.

Wees extra voorzichtig met Protium

- Indien u ernstige leverproblemen heeft. Indien u ooit problemen met uw lever heeft gehad, moet u dat aan uw arts vertellen. Deze zal uw leverenzymen vaker controleren. In geval van een verhoging van de leverenzymen dient de behandeling gestopt te worden.
- Indien u tegelijk met pantoprazol een geneesmiddel gebruikt dat atazanavir (voor de behandeling van HIV-infectie) bevat. Raadpleeg uw arts voor specifiek advies.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u één van de volgende symptomen opmerkt:

- onbedoeld gewichtsverlies
- herhaaldelijk braken
- slikproblemen
- braken van bloed
- u ziet bleek en voelt zich zwak (bloedarmoede)
- u bemerkt bloed in uw ontlasting
- ernstige en/of aanhoudende diarree, aangezien Protium in verband gebracht werd met een kleine toename van diarree, veroorzaakt door een infectie.

Uw arts kan besluiten dat u een aantal onderzoeken moet ondergaan om een kwaadaardige ziekte uit te sluiten, omdat pantoprazol ook de symptomen van kanker verlicht; hierdoor zou vertraging kunnen optreden bij het stellen van de diagnose. Indien uw klachten ondanks de behandeling blijven bestaan, zullen verdere onderzoeken worden overwogen.

Inname met andere geneesmiddelen

Protium injecties kunnen invloed hebben op de werkzaamheid van andere geneesmiddelen. Daarom moet u uw arts raadplegen als u gebruik maakt van

- geneesmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol en posaconazol (gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties) of erlotinib (gebruikt bij bepaalde vormen van kanker), omdat Protium ertoe kan leiden dat deze en andere geneesmiddelen niet goed werken.
- geneesmiddelen zoals warfarine en fenprocoumon, die invloed hebben op de stolling of verdunning van het bloed. Mogelijk moeten extra controleonderzoeken plaatsvinden.
- atazanavir (wordt gebruikt om HIV-infectie te behandelen).

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende data over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uitscheiding in de moedermelk is gemeld. Indien u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn of indien u borstvoeding geeft, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts van mening is dat het voordeel voor u groter is dan het potentiële risico voor uw ongeboren kind of baby.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u bijwerkingen zoals duizeligheid en verstoord zicht ervaart, dient u geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Protium

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

3. HOE WORDT PROTIUM GEBRUIKT

Uw verpleegkundige of uw arts zal de dagelijkse dosis in een ader injecteren over een periode van 2-15 minuten.

De gebruikelijke dosis is:

Voor maagzweren, zweren in de twaalfvingerige darm en refluxoesofagitis:

Eén injectieflacon (40 mg pantoprazol) per dag.

Voor de langdurige behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom en van andere aandoeningen waarbij te veel maagzuur wordt geproduceerd:

Twee flacons (80 mg pantoprazol) per dag.

Uw arts kan de dosering later bijstellen, afhankelijk van de hoeveelheid maagzuur die u produceert. Indien u meer dan twee injectieflacons (80 mg) per dag krijgt voorgeschreven, zullen de injecties in twee gelijke doses worden toegediend. Uw arts kan tijdelijk een dosis van meer dan vier injectieflacons (160 mg) per dag voorschrijven. Indien uw maagzuurgehalte snel moet worden gereguleerd, zou een startdosis van 160 mg (vier injectieflacons) genoeg moeten zijn om de hoeveelheid maagzuur voldoende te verlagen.

Speciale patiëntgroepen:

- Indien u ernstige leverproblemen heeft, dient de dagelijkse injectie slechts 20 mg (½ injectieflacon) te zijn.
- Kinderen (onder de 18 jaar). Deze injecties worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Wat u moet doen indien u meer Protium heeft gebruikt dan u zou mogen

Deze doses worden zorgvuldig door uw verpleegkundige of arts gecontroleerd, zodat een overdosis uiterst onwaarschijnlijk is. Er zijn geen symptomen bekend van overdosering.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Protium bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt gedefinieerd worden:

zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

Indien u één van de volgende bijwerkingen krijgt, moet u uw arts onmiddellijk op de hoogte stellen of contact opnemen met de Eerste Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- **Ernstige allergische reacties (frequentie zelden):** zwelling van de tong en/of keel, problemen met slikken, galbulten (netelroos), ademhalingsmoeilijkheden, allergische zwelling van het gelaat (Quincke-oedeem/angio-oedeem), ernstige duizeligheid met een zeer snelle hartslag en veel zweten.
- **Ernstige huidaandoeningen (frequentie niet bekend):** blaarvorming van de huid en snelle achteruitgang van uw algemene gezondheidstoestand, erosies (inclusief lichte bloedingen) van de ogen, neus, mond/lippen of geslachtsorganen (Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom, Erythema multiforme) en overgevoeligheid voor licht.
- **Andere ernstige aandoeningen (frequentie niet bekend):** gelige verkleuring van de huid of van het oogwit (ernstige schade aan de levercellen, geelzucht) of koorts, huiduitslag en vergrote nieren, soms met pijn bij het plassen en lage rugpijn (ernstige nierontsteking).

Andere bijwerkingen zijn:

- **Vaak** (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van de aderwand en vorming van bloedstolsels (tromboflebitis) waar het geneesmiddel is geïnjecteerd
- **Soms** (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)
hoofdpijn; duizeligheid; diarree; misselijk voelen, braken; opgezette buik en winderigheid; obstipatie; droge mond; pijn en ongemak in de bovenbuik; uitbraak van jeukende huiduitslag (rash, exantheem, erupties); jeuk; zwak, uitgeput gevoel of gevoel van onwel zijn; slaapproblemen
 - **Zelden** (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
verstoord zicht zoals wazig zien; galbulten (netelroos); pijn in de gewrichten; spierpijnen; veranderingen in gewicht; verhoogde lichaamstemperatuur; opgezette armen en/of benen (perifeer oedeem); allergische reacties; neerslachtigheid (depressie), borstvorming bij mannen
 - **Zeer zelden** (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)
desoriëntatie
 - **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
hallucinaties, verwardheid (in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van deze symptomen), verlaagde natriumwaarden in het bloed.

Bijwerkingen die worden vastgesteld door bloedonderzoek:

- **Soms** (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)
een verhoging van de leverenzymen
- **Zelden** (bij komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
Een verhoging in het bilirubinegehalte; verhoogd vetgehalte in het bloed
- **Zeer zelden** (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)
een verlaging van het aantal bloedplaatjes, wat ertoe kan leiden dat u meer bloedt dan normaal of vaker blauwe plekken heeft; een verlaging van het aantal witte bloedcellen, wat tot frequentere infecties kan leiden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als u een bijwerking bemerkt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U PROTIUM

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Protium niet na de vervaldatum, die op het doosje en de injectieflacon vermeld staat na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik de gereedgemaakte oplossing binnen 12 uur.

Gebruik de gereedgemaakte en verdunde oplossing binnen 12 uur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities voorafgaande aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen normaal gezien niet langer zijn dan 12 uur en niet boven de 25°C.

Gebruik Protium niet wanneer het uiterlijk van de oplossing zichtbaar veranderd is (bv. wanneer er vertroebeling of neerslag waargenomen wordt).

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Protium

- Het werkzame bestanddeel is pantoprazol. Elke injectieflacon bevat 40 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).
- De andere bestanddelen zijn: dinatriumedetaat, natriumhydroxide (voor pH aanpassing).

Hoe ziet Protium er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Protium is een wit tot bijna wit poeder voor oplossing voor injectie. Het zit in een heldere, glazen injectieflacon van 10 ml, afgesloten met een aluminium dop en grijze rubberen stop die 40 mg poeder voor oplossing voor injectie bevat.

Protium is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgroottes:

Verpakking met 1 injectieflacon.

Verpakking met 5 (5x1) injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking met 1 injectieflacon.

Ziekenhuisverpakking met 5 (5x1) injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking met 10 (10x1) injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking met 20 (20x1) injectieflacons.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fabrikant

Nycomed GmbH

Production Site Singen

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Duitsland

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Naam van de lidstaat	Naam van het geneesmiddel
----------------------	---------------------------

België	Pantozol IV, Zurcale IV
Cyprus	Controloc i.v.
Denemarken	Pantoloc
Duitsland	Pantozol i.v., Pantoloc i.v., Pantoprazol-Byk i.v.
Finland	Somac 40 mg powder for solution for injection
Frankrijk	Eupantol 40 mg poudre pour solution injectable IV, Inipomp 40 mg
Griekenland	Controloc i.v., Zurcazol i.v.
Groot-Brittannië	Protium i.v.
Hongarije	Controloc i.v.
Ierland	Protium i.v.
Italië	Pantorc
Luxemburg	Pantozol-IV, Panto-Byk-IV
Nederland	Pantozol i.v.
Noorwegen	Somac
Oostenrijk	Pantoloc 40 mg Trockenstechampulle, Zurcal 40 mg Trockenstechampulle
Polen	Controloc 40 mg
Portugal	Pantoc IV
Roemenië	Controloc i.v.
Slowakije	Controloc i.v.
Slovenië	Controloc 40 mg prašek za raztopino za injiciranje
Spanje	Anagastra 40 mg polvo para solución inyectable I.V.
Tsjechië	Controloc i.v.
Zweden	Pantoloc

Protium en verwante namen (zie Bijlage I) 40 mg poeder voor oplossing voor injectie
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Heads of Medicines Agencies (HMA) <http://www.hma.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Een gebruiksklare oplossing wordt bereid door 10 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie in de injectieflacon die het poeder bevat te injecteren. Deze oplossing kan ofwel direct worden toegediend, ofwel na menging 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.

Protium mag niet worden bereid of gemengd met andere oplosmiddelen dan bovengenoemde.

Na bereiding moet de oplossing binnen 12 uur worden gebruikt. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het bereide product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gezien zou het bereide product niet langer dan 12 uur moeten worden bewaard, bij een temperatuur van niet meer dan 25°C.

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

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig intraveneus gebruik. Geneesmiddel dat in de injectieflacon is achtergebleven of dat visuele veranderingen laat zien (bv. als er vertroebelingen of neerslagen worden waargenomen) moet worden weggegooid.