SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantomed 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de 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

Pantomed is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder voor:

- Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen.
- Langdurige behandeling en ter voorkoming van recidieven van refluxoesofagitis.

Pantomed is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- 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 (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen

De aanbevolen orale dosering is één Pantomed 20 mg tablet 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, door het nemen van één tablet 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 één Pantomed 20 mg tablet per dag aangeraden. Wanneer een recidief optreedt, kan de dosering verhoogd worden naar 40 mg pantoprazol per dag. Pantomed 40 mg tablet is beschikbaar voor deze behandeling. Na genezing van het recidief kan de dosering weer teruggebracht worden naar Pantomed 20 mg tablet.

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 Pantomed 20 mg tablet per dag.

Specifieke populaties

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen
Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

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

Pediatrische patiënten
Pantomed wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
De tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden en dienen één uur vóór een maaltijd in hun geheel met wat water ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 NSAID's

Het gebruik van Pantomed 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.

Gastrische maligniteit

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

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

Gelijktijdige toediening met HIV protease-inhibitoren

Gelijktijdig gebruik van pantoprazol met HIV protease-inhibitoren waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH zoals atazanavir wordt niet aanbevolen wegens de significante reductie in biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

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

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

Hypomagnesiëmie

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

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

Botfracturen

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

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

In verband met pantoprazol zijn ernstige huidreacties (SCARs) - waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) - die mogelijk levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld met onbekende frequentie (zie rubriek 4.8).
Bij het voorschrijven, moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen, en moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet het gebruik van pantoprazol onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Pantomed stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet de behandeling met Pantomed ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Pantomed bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie farmacokinetiek

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

HIV protease-inhibitoren

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

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

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

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

Methotrexaat

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

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymsysteem. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 en andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties.

Een interactie van pantoprazol met andere geneesmiddelen of stoffen, die gemetaboliseerd worden door hetzelfde enzymsysteem, kan niet uitgesloten worden.

Resultaten van een reeks interactiestudies toonden aan dat pantoprazol geen effect heeft op het metabolisme van actieve stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol), en niet interfereert met p-glycoproteïnegerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Interactiestudies zijn ook verricht met gelijktijdige toediening van pantoprazol met de desbetreffende antibiotica (claritromycine, metronidazol en amoxicilline). Er werden geen klinische relevante interacties gevonden.

Geneesmiddelen die CYP2C19 inhiberen of induceren

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

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

Interactie van het geneesmiddel met laboratoriumtesten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonotaal toxisch is.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Pantomed te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek zijn er geen gegevens van een verminderende vruchtbaarheid na de toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

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

Pantoprazol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Bijwerkingen, zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer dit zich voordoet, dienen patiënten geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er kan verwacht worden dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen ervaart.

De tabel hieronder geeft de gerapporteerde bijwerkingen met pantoprazol weer, gerangschikt volgens onderstaande frequentieclassificatie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 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 de post-marketing ervaring is het niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen en daarom worden zij genoemd met een “niet bekend” frequentie.
Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring

Frequentie **Systeem/ Orgaanklasse**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); Hypocalciëmie(1); Hypokaliëmie(1)
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties; Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergeringen van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen/wazig zien		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ-GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade; Geelzucht; Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash/exantheem/erupties; Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom (TEN); Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); Erythema multiforme; Fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- of wervelfractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasmen(2)
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (met mogelijke progressie tot nierfalen)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaams-temperatuur; Perifeer oedeem		

1. Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)
2. Spierspasmen ten gevolge van een onbalans van elektrolyten

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering bij de mens zijn niet bekend.

Systemische blootstelling tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten, werd goed verdragen. Omdat pantoprazol zeer sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

In geval van een 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: Protonpompremmers, 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 protonpompremmers en H_2-receptorantagonisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en daardoor een verhoogde gastrinespiegel evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol distaal van het receptorniveau bindt, kan het de maagzuursecretie inhiberen onafhankelijk van de soort stimulus door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Pantoprazol heeft na orale en intraveneuze toediening een gelijk effect.

Farmacodynamische effecten

Pantoprazol doet de gastrinewaarden bij patiënten in nuchtere toestand toenemen. Tijdens kortdurend gebruik zullen de waarden in de meeste gevallen niet boven de normale bovengrens uitkomen. Wanneer er langdurige behandeling plaatsvindt, verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename treedt echter alleen op in zeer zeldzame gevallen. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, tijdens een langdurige behandeling, een geringe tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag gezien (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd echter, op basis van de huidige studies, het ontstaan van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinomen bij de mens niet vastgesteld.

Invloed van een langdurige behandeling met pantoprazol, die langer dan één jaar duurt, op de endocriene parameters van de schildklier kan niet volledig worden uitgesloten gezien de resultaten uit dierexperimenten.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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.

Biotransformatie

De stof wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 gevolgd door sulfaatconjugatie. Andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt ± 0,1 l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp in de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met het veel langer durende effect (remming van de zuursecretie).

Renale eliminatie vertegenwoordigt de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80%) van de metabolieten van pantoprazol; het overige deel wordt uitgescheiden met de feces. De voornaamste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol, geconjugeerd met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Specifieke populaties

Trage metaboliseerders
Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym en wordt trage metaboliseerders genoemd. Waarschijnlijk wordt bij deze personen het metabolisme van pantoprazol hoofdzakelijk door CYP3A4 gekatalyseerd. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg pantoprazol was de gemiddelde oppervlakte onder de 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.

Nierfunctiestoornis
Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een beperkte nierfunctie (inclusief dialysepatiënten). Zoals bij gezonde vrijwilligers is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Slechts kleine hoeveelheden pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de belangrijkste metaboliet een matig verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie daarom niet op.

Leverfunctiestoornis
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.

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

Pediatrische patiënten
Bij enkelvoudige 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

Niet-klinische gegevens gebaseerd op conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde doses en genotoxiciteit, wijzen niet op specifiek gevaar voor de mens.

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

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C_{max}) van ongeveer dubbel de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het eind van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar voor alle groepen en was het lichaamsgewicht ook geneigd zich te herstellen na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De toegenomen mortaliteit is alleen gemeld bij rattenjongen vóór het spenen (tot 21 dagen oud), wat naar schatting overeenkomt met baby's tot 2 jaar oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de pediatrische populatie. Een eerder peri-postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses bracht geen bijwerkingen aan het licht bij 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5 mg/kg in deze studie. Onderzoek leverde geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Het passeren van de placenta is onderzocht in ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Als gevolg hiervan neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
watervrij natriumcarbonaat
mannitol (E421)
crospovidon
povidon K90
calciumstearaat

Omhulling
hypromellose
povidon K25
titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
propyleenglycol (E1520)
methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
polysorbaat 80
natriumlaurylsulfaat
triëthylcitraat

Drukinkt
schellak
rood, zwart en geel ijzeroxide (E172)
ammoniakoplossing, geconcentreerd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen
3 jaar

Flessen
Ongeopend: 3 jaar
Na eerste opening: 120 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen: flesjes (HDPE-fles met LDPE sluiting) en blisterverpakkingen (Alu/Alu blisterverpakkingen zonder kartonnen versteviging, Alu/Alu blisterverpakkingen met kartonnen versteviging (blisterzakje)) met:

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 (enkel in blisterverpakking)

Ziekenhuisverpakkingen: flesjes (HDPE-fles met LDPE sluiting) en blisterverpakkingen (Alu/Alu blisterverpakkingen zonder kartonnen versteviging, Alu/Alu blisterverpakkingen met kartonnen versteviging (blisterzakje)) met:

50 maagsapresistente tabletten

56 maagsapresistente tabletten

84 maagsapresistente tabletten

90 maagsapresistente tabletten
112 maagsapresistente tabletten

140 maagsapresistente tabletten

50 (50x1) maagsapresistente tabletten (enkel in blisterverpakking)

140 (10x14) (5x28) maagsapresistente tabletten

150 (10x15) maagsapresistente tabletten

280 (20x14) (10x28) maagsapresistente tabletten
500 maagsapresistente tabletten
700 (5x140) maagsapresistente tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

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

Takeda Belgium
L. Da Vincilaan 7
1930 Zaventem
België

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

Fles: BE318263
Blisterverpakking: BE318254

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/05/2008
Datum van laatste verlenging: 22/12/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2025