

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantozol 40 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere maagsapresistente tablet bevat 40 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 "P40".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Refluxoesofagitis.

Pantozol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- 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

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Refluxoesofagitis

Eén tablet Pantozol per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantozol 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:

- twemaal daags één tablet Pantozol
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline
+ tweemaal daags 500 mg claritromycine
- twemaal daags één tablet Pantozol
+ tweemaal daags 400-500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)
+ tweemaal daags 250-500 mg claritromycine
- twemaal daags één tablet Pantozol
+ 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 Pantozol 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 Pantozol monotherapie:

Behandeling van maagulcus

Eén tablet Pantozol per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantozol 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 Pantozol per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantozol 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 Pantozol 40 mg). Daarna kan de dosering, op geleide van maagzuurbepalingen, naar behoefte naar boven of beneden aangepast worden. Dossissen 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.

Specifieke populaties

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag een dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (1 tablet van 20 mg pantoprazol) niet overschreden worden. Pantozol mag niet gebruikt worden in de combinatietherapie voor de eradicatie 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 Pantozol bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig. Pantozol mag niet gebruikt worden in de combinatietherapie voor eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met nierfunctiestoornissen, omdat op dit moment geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van Pantozol in de combinatietherapie bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Pantozol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens met betrekking tot 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).

Combinatietherapie

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

Gastrische maligniteit

Een symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van gastrische maligniteit maskeren en de diagnose vertragen. 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.

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

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

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

Behandeling met Pantozol 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. Observatieve 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-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) - die mogelijk levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld met onbekende frequentie (zie rubriek 4.8).

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

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Pantozol 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 Pantozol 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.

Pantozol 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 interferen met de absorptie van geneesmiddelen waarvan de gastrische pH een belangrijke bepalende factor is van de orale biologische beschikbaarheid, zoals bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

HIV protease inhibitoren

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

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

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

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

Methotrexaat

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

Andere interactiestudies

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

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

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

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

Geneesmiddelen die CYP2C19 inhiberen of induceren:

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

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

Interactie van het geneesmiddel met laboratoriumtesten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonotaal toxisch is.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Pantozol 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 excretie in humane moedermelk werd gerapporteerd. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient er bij de beslissing om ofwel de borstvoeding stop te zetten of de behandeling met Pantozol 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 Pantozol aan de vrouw.

Vruchtbaarheid

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

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

Pantoprazol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen, zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer dit zich voordoet, dienen patiënten geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De tabel hieronder geeft de gerapporteerde bijwerkingen met pantoprazol weer, gerangschikt volgens onderstaande frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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); Gewichts-veranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); Hypocalciëmie(1); Hypokaliëmie(1)
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinatie; 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		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/braken; Opgezetten 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 bindweefsel aandoeningen		Heup-, pols- of wervelfractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasmen(2)
Nier- en urinegeweegaandoeningen					Tubulo-interstitiële nephritis (TIN) (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		
---	--	---	---	--	--

1. Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)
2. 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
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	----------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.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 inhibeert, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag. De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Zoals bij andere protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en daardoor een verhoogde gastrinespiegel evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol distaal van het receptorniveau bindt, kan het de maagzuursecretie remmen 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 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.

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, geconjugerd 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 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.

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. AUC en het verdeelingsvolume 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 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 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

Omhuiling

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: 100 dagen

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

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
- 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
- 50 (50x1) maagsapresistente tabletten
- 140 (10x14) maagsapresistente tabletten
- 150 (10x15) 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: BE193392
Blisterverpakking: BE213236

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/06/1998
Datum van laatste verlenging: 31/07/2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023