

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Aurobindo 40 mg maagsapresistente tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 40 mg pantoprazol (als natriumpantoprazolsesquihydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Ellipsvormige, biconvexe, gele maagsapresistente tablet, egaal langs beide kanten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Pantoprazol Aurobindo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor:*

- reflux oesofagitis

*Pantoprazol Aurobindo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:*

- in combinatie met geschikte antibiotica voor de eradicaatie 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**

##### **Aanbevolen dosis**

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

##### **Refluxoesofagitis**

Eén tablet Pantoprazol Aurobindo 40 mg per dag. In individuele gevallen mag de dosis verdubbeld worden (verhoging tot 2 tabletten Pantoprazol Aurobindo 40 mg per dag) in het bijzonder wanneer er geen respons was op een andere behandeling. Een periode van 4 weken is gewoonlijk nodig om reflux-oesofagitis te behandelen. Wanneer dit niet voldoende blijkt, zal de genezing gewoonlijk bereikt worden in de volgende 4 weken.

##### *Volwassenen*

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

Bij *H. pylori* positieve patiënten met maag ulcera of duodenale ulcera, moet de eradicaatie van de kiem verkregen worden met behulp van een combinatietherapie. Er moet rekening worden gehouden met de officiële lokale richtlijnen (bijv. nationale aanbevelingen) in verband met bacteriële resistentie en het

geschikt gebruik en voorschrijven van antibacteriële middelen. Afhankelijk van het resistentiepatroon kunnen de volgende combinaties aanbevolen worden voor de eradicatie van *H.pylori*:

- a) tweemaal daags één tablet Pantoprazol Aurobindo 40 mg  
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline  
+ tweemaal daags 500 mg clarithromycine
- b) tweemaal daags één tablet Pantoprazol Aurobindo 40 mg  
+ tweemaal daags 400 – 500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)  
+ tweemaal daags 250 – 500 mg clarithromycine
- c) tweemaal daags één tablet Pantoprazol Aurobindo 40 mg  
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline  
+ tweemaal daags 400 – 500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)

Bij de combinatietherapie voor de eradicatie van een *H.pylori* infectie moet de tweede tablet Pantoprazol Aurobindo ingenomen worden 1 uur voor het avondmaal. De combinatietherapie wordt over het algemeen toegepast voor een periode van 7 dagen en kan verlengd worden gedurende nog eens 7 dagen tot maximaal 2 weken. Als verdere behandeling met pantoprazol aangewezen is om genezing van de ulcera te verzekeren, moeten de dosisaanbevelingen voor maagulcera en duodenale ulcera in acht worden genomen.

Indien combinatietherapie geen optie is, bijv. als de patiënt negatief testte op *H.pylori*, gelden de volgende dosisrichtlijnen voor Pantoprazol Aurobindo 40 mg monotherapie.

#### Behandeling van maagulcus

Eén tablet Pantoprazol Aurobindo 40 mg per dag. In individuele gevallen mag de dosis verdubbeld worden (verhoging tot 2 tabletten van Pantoprazol Aurobindo 40 mg per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons was op een andere behandeling. Een periode van 4 weken is gewoonlijk nodig om maagulcera te behandelen.

Wanneer dit niet voldoende blijkt, zal de genezing gewoonlijk bereikt worden in de volgende 4 weken.

#### Behandeling van duodenum ulcus

Eén tablet Pantoprazol Aurobindo 40 mg per dag. In individuele gevallen mag de dosis verdubbeld worden (verhoging tot 2 tabletten van Pantoprazol Aurobindo 40 mg per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons was op een andere behandeling. Duodenale ulcera genezen over het algemeen binnen 2 weken.

Wanneer een

behandeling gedurende 2 weken niet voldoende blijkt, wordt genezing in de meeste gevallen bereikt binnen de 2 volgende weken.

- Zollinger-Ellison-Syndroom en andere aandoeningen met pathologische hypersecretie:

Voor de langdurige behandeling van Zollinger-Ellison-Syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen, moeten de patiënten hun behandeling starten met een dagelijkse dosis van 80 mg (2 tabletten Pantoprazol Aurobindo 40 mg). Daarna kan de dosis indien nodig verhoogd of verlaagd worden aan de hand van maagsapzuurgraadbepalingen. Bij dosissen van meer dan 80 mg per dag, moet de dosis verdeeld worden en tweemaal per dag toegediend worden. Een tijdelijke verhoging van de dosering boven 160 mg pantoprazol is mogelijk maar deze mag niet langer dan nodig voor een adequate controle van de zuurgraad toegediend worden.

Bij Zollinger-Ellison-Syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen is de behandelingsduur niet beperkt en deze moet aangepast worden aan de klinische behoeften.

#### Speciale populaties

##### *Leverfunctiestoornis*

Een dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (1 tablet met 20 mg pantoprazol) mag niet overschreden worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Pantoprazol Aurobindo mag niet gebruikt worden in combinatietherapie voor de eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en de veiligheid van Pantoprazol Aurobindo in combinatietherapie voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Pantoprazol Aurobindo mag niet gebruikt worden in combinatietherapie voor de eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met een nierfunctiestoornis aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en de veiligheid van Pantoprazol Aurobindo in combinatietherapie voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Pantoprazol Aurobindo 40 mg wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar omdat er beperkte gegevens zijn over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2).

### **Wijze van toediening**

Oraal gebruik.

De tabletten mogen niet worden gekauwd of geplet en moeten met wat water in hun geheel worden ingeslikt 1 uur voor een maaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (pantoprazol), gesubstitueerde benzimidazolen, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dienen de leverenzymen regelmatig te worden gemonitord tijdens behandeling met pantoprazol, vooral bij langdurig gebruik. In geval van een stijging van de leverenzymen dient de behandeling te worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

#### *Combinatietherapie*

In geval van combinatietherapie moeten de samenvattingen van de productkenmerken van de respectievelijke geneesmiddelen in acht worden genomen.

#### *Gastritische maligniteit*

Symptomatische reactie op pantoprazol kan de symptomen van maagkanker maskeren en kan de diagnose vertragen. In geval van alarmsymptomen (bv. significante, onopzettelijke vermagering, herhaald braken, dysfagie, hematemesis, anemie of melena) en als er een maagulcus wordt vermoed of aanwezig is, moet kanker worden uitgesloten. Verder onderzoek moet worden overwogen als de symptomen aanhouden ondanks een adequate behandeling.

#### *Gelijktijdige toediening met hiv-proteaseremmers*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhangt van de zure intragastrische pH, zoals atazanavir, wordt niet aanbevolen, vanwege de significante afname van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

#### *Invloed op de absorptie van vitamine B12*

Bij patiënten met het Zollinger-Ellison-syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen die een langdurige behandeling vereisen, kan pantoprazol, net zoals alle zuurremmers de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen door hypo- of achloorhydrie. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met verminderde lichaamsvoorraden of risicofactoren voor een verminderde vitamine B12-absorptie bij een langetermijnbehandeling of als de respectieve klinische symptomen worden waargenomen.

#### *Langdurige behandeling*

Bij een langdurige behandeling, vooral bij een behandeling van meer dan 1 jaar, moeten de patiënten regelmatig worden gevolgd.

#### *Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën*

Behandeling met pantoprazol kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* 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 getrof-fen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en met hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na een vervangingsbehandeling met magnesium en stopzetting van de PPI behandel-ling. Voor patiënten die naar verwachting langdurig behandeld moeten worden met PPI's of die deze samen innemen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bv. diuretica), moeten zorgverstrekkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voordat ze beginnen met de PPI-behandeling en daarna nog geregeld tijdens de behandeling.

#### *Botfracturen*

Protonenpompremmers, vooral als ze langdurig (>1 jaar) en bij hoge doses gebruikt worden, kunnen het risico op fracturen van de heup, pols en de ruggengraat enigszins verhogen, vooral bij bejaarden of in de aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatieel onderzoek wijst erop dat protonenpompremmers het totale risico op breuken met 10–40% kunnen verhogen. Deze toename kan deels te wijten zijn aan andere risicofactoren. Risicopatiënten voor osteoporose moeten verzorgd worden volgens de huidige klinische richtlijnen en ze moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

#### *Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR)*

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) waaronder erythema multiforme, syndroom van Stevens Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld in verband met pantoprazol met een onbekende frequentie (zie rubriek 4.8).

Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties.

Als tekenen en symptomen die op deze reacties wijzen zich voordoen, moet de inname van pantoprazol onmiddellijk worden gestopt 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 pantoprazol stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

#### *Interferentie met laboratoriumtests*

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

#### *Pantoprazol Aurobindo bevat natrium*

Dit geneesmiddel 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 een pH-afhankelijke farmacokinetische absorptie*

Gezien de sterke en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol interfereren met de absorptie van geneesmiddelen waarvoor geldt dat de gastrische pH in hoge mate bepalend is voor de orale biologische beschikbaarheid, bv. bepaalde azolantimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

### *Hiv-proteaseremmers*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhangt van de zure intragastrische pH zoals atazanavir wordt niet aanbevolen gezien de significante afname van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van hiv-proteaseremmers en een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwlettende klinische monitoring (bv. virus load) aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet worden overschreden. De dosering van de hivproteaseremmer moet misschien worden aangepast.

### *Coumarineanticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en warfarine of fenprocoumon had geen effect op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of de International Normalised Ratio (INR). Maar er zijn meldingen gedaan van een stijging van de INR en de protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig protonpompremmers en warfarine of fenprocoumon kregen. Een stijging van de INR en de protrombinetijd kan tot een abnormale bloeding en zelfs de dood leiden. Patiënten die gelijktijdig met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon behandeld worden, moeten gevolgd worden op een stijging van de INR en de protrombinetijd.

### *Methotrexaat*

Bij gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat (bv. 300 mg) en protonenpompremmers werd een toename van de methotrexaatconcentratie gemeld bij sommige patiënten. Daarom kan in omstandigheden waarbij hoge doses methotrexaat gebruikt worden, bijvoorbeeld kanker en psoriasis, een tijdelijke stopzetting van de pantoprazolbehandeling overwogen moeten worden.

### *Andere interactiestudies*

Pantoprazol wordt in de lever sterk gemetaboliseerd via het cytochroom P450-enzymstelsel. De belangrijkste metabole weg is demethylering door CYP2C19. Andere metabole wegen omvatten oxidatie door CYP3A4.

In interactiestudies met geneesmiddelen die ook via die wegen worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine en orale anticonceptiva die levonorgestrel en ethinyloestradiol bevatten, werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

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

De resultaten van allerhande interactiestudies waren dat pantoprazol geen effect heeft op het metabolisme van werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne en theofylline), CYP2C9

(zoals piroxicam, diclofenac en naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol) en CYP2E1 (zoals ethanol), en niet interfereert met de absorptie van digoxine via p-glycoproteïne.

Er waren geen interacties met concomitant toegediende antacida.

Er werden ook interactiestudies uitgevoerd waarin pantoprazol werd toegediend samen met de desbetreffende antibiotica (claritromycine, metronidazol, amoxicilline). Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen.

*Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen of induceren:*

Remmers van CYP2C19 zoals fluvoxamine zouden de systemische blootstelling aan pantoprazol kunnen verhogen. Er kan een verlaging van de dosis worden overwogen bij patiënten die langdurig met hoge doses pantoprazol behandeld worden of patiënten met een leverinsufficiëntie. Enzyminduceerders voor CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties verlagen van protonpompremmers die door deze enzymssystemen gemetaboliseerd worden.

*Interacties tussen geneesmiddelen en laboratoriumtests*

Er zijn meldingen van vals-positieve resultaten in sommige urine screeningtesten voor tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die pantoprazol krijgen. Een alternatieve bevestigingsmethode moet worden overwogen om positieve resultaten te verifiëren.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van pantoprazol te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pantoprazol in humane moedermelk maar er werd melding gemaakt van excretie in humane moedermelk. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom moet beslist worden over het al dan niet staken van borstvoeding of het staken / onthouden van behandeling met pantoprazol, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoek bij dieren bleek geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

Naar verwachting zal ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen vertonen.

De onderstaande tabel vat de bijwerkingen die met pantoprazol zijn gerapporteerd samen volgens de volgende frequentieclassificatie:

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

Van de bijwerkingen die in de postmarketingervaring werden gerapporteerd, is de frequentie niet bekend en daarom worden ze vermeld met de frequentie “niet bekend”.

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen opgesomd in dalende volgorde van ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen van pantoprazol in klinische studies en de postmarketingervaring

<b>Frequentie</b> <b>Stelsel- orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			agranulocytose	trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid (zoals anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hyperlipidemie en stijging van de lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		hyponatriëmie, hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), hypocalciëmie <sup>1</sup> , hypokaliëmie <sup>1</sup>
Psychische stoornissen		slaapstoornissen	depressie (en alle verergeringen)	desoriëntatie (en alle verergeringen)	hallucinaties; verwardheid (vooral bij voorbeschikte patiënten, en verergering van die symptomen als ze voordien al bestonden)
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn; duizeligheid	smaakstoornissen		paresthesie
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornissen/wazig zicht		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	fundic gland poliepen (benigne)	diarree; misselijkheid / braken; uitzetting van het abdomen en opgeblazen gevoel; constipatie, droge mond; pijn en ongemak in de buik			microscopische colitis

<b>Frequentie</b> <b>Stelsel- orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Lever- en galaandoeningen		verhoogde leverenzymen (transaminasen, $\gamma$ -GT)	stijging bilirubine		hepatocellulaire letsels, geelzucht, hepatocellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag / exantheem / eruptie; jeuk	urticaria; angio-oedeem		Stevens-Johnsonsyndroom; syndroom van Lyell (TEN), erythema multiforme, fotosensitiviteit; subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4); Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		fracturen van de heup, de pols of de ruggengraat (zie rubriek 4.4)	gewrichtspijn; spierpijn		spierspasmen <sup>2</sup>
Nier- en urineweg-aandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke evolutie naar nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenie, vermoeidheid en malaise	verhoogde lichaamstemperatuur; perifeer oedeem		

<sup>1</sup>. Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)

<sup>2</sup>. Spierspasmen als gevolg van elektrolytenstoornissen

#### 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou; Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering bij de mens bekend.

Systemische blootstelling tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten werd goed verdragen.

Aangezien pantoprazol een sterke eiwitbinding heeft, kan het niet gemakkelijk worden gedialyseerd.



In geval van overdosering met klinische tekenen van intoxicatie kunnen naast een symptomatische en ondersteunende behandeling geen specifieke therapeutische aanbevelingen worden gedaan.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

#### Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van zoutzuur in de maag remt door specifieke blokkade van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet naar zijn actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het een remmende invloed heeft op het H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATP-ase-enzym, dus op de laatste stap in de productie van zoutzuur in de maag. De remming is dosisafhankelijk en betreft zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. De meeste patiënten worden symptoomvrij binnen 2 weken. Zoals met andere protonpompremmers en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten veroorzaakt een behandeling met pantoprazol een daling van het zuurgehalte in de maag en een stijging van de gastrinespiegel in verhouding tot de daling van het zuurgehalte. De stijging van gastrine is reversibel. Aangezien pantoprazol zich bindt aan het enzym distaal van de celreceptor, kan het de zoutzuursecretie remmen los van stimulering door andere stoffen (acetylcholine, histamine en gastrine). Toediening per os of intraveneus levert hetzelfde effect op.

#### Pharmacodynamische effecten

De nuchtere gastrinespiegels stijgen onder pantoprazol. Bij een korte behandeling zal de gastrinespiegel meestal niet boven de bovenste normale limiet stijgen. Bij een langetermijnbehandeling verdubbelt de gastrinespiegel meestal. Slechts in geïsoleerde gevallen doet zich een excessieve stijging voor. Daardoor wordt in een minderheid van de gevallen een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen tijdens een langetermijnbehandeling (gewone tot adenomatoïde hyperplasie). Volgens de studies die tot nog toe zijn uitgevoerd, zijn bij de mens echter geen gevallen van vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden waargenomen, wat wel het geval was in dierexperimenten (zie rubriek 5.3).

Blijkens de resultaten van dierstudies kan een invloed van een langetermijnbehandeling met pantoprazol gedurende meer dan een jaar op de endocriene parameters van de schildklier niet volledig worden uitgesloten.

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 bereikt zelfs na een enkele orale dosis van 40 mg. De maximale serumconcentraties van ongeveer 2 - 3 µg/ml worden bereikt gemiddeld 2,5 uur na toediening en die waarden blijven constant na herhaalde toediening.

De farmacokinetiek verandert niet na eenmalige of herhaalde toediening. Binnen doseringen van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair na orale en intraveneuze toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet was ongeveer 77%. Gelijktijdige voedselinname had geen invloed op de AUC, de maximale serumconcentratie en dus de biologische beschikbaarheid. Enkel de variabiliteit van de lag-time zal toenemen bij gelijktijdige voedselinname.

#### Distributie

De serumeiwitbinding van pantoprazol is ongeveer 98%. Het distributievolume is ongeveer 0,15 l/kg.

#### Biotransformatie

De stof wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole weg is demethylering door CYP2C19 met daaropvolgende sulfaatconjugatie; een andere metabole pathway is de oxidatie door CYP3A4.

#### Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur en de klaring ongeveer 0,1 l/uur/kg. Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van tragere eliminatie. Gezien de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen van de pariëtale cel correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (remming van de zuursecretie).

Eliminatie via de nieren is de belangrijkste excretieroute (ongeveer 80%) van de metabolieten van pantoprazol, de rest wordt met de feces uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet in het serum en de urine is demethylpantoprazol, dat geconjugeerd wordt met sulfaat. De halfwaardetijd van de hoofdm metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

#### Speciale populaties

##### *Zwakke metaboliseerders*

Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym: dat zijn zwakke metaboliseerders. Bij die mensen wordt het metabolisme van pantoprazol waarschijnlijk vooral gekatalyseerd door CYP3A4. Na toediening van een enkele dosis van 40 mg pantoprazol was de gemiddelde oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd ongeveer 6 keer hoger bij zwakke metaboliseerders dan bij proefpersonen met een functioneel CYP2C19-enzym (sterke metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren ongeveer 60% hoger. Die bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van pantoprazol.

##### *Nierfunctiestoornissen*

Er wordt geen verlaging van de dosering aanbevolen als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie (met inbegrip van dialysepatiënten). De halfwaardetijd van pantoprazol is kort, net als bij gezonde proefpersonen. Slechts heel kleine hoeveelheden pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de hoofdm metaboliet een wat langere halfwaardetijd heeft (2 - 3 uur), verloopt de excretie toch snel. Er treedt dus geen accumulatie op.

##### *Leverfunctiestoornissen*

Hoewel de halfwaardetijd bij patiënten met levercirrose (klasse A en B volgens de *Child-Ploughclassificatie*) steeg tot 7 - 9 uur en de AUC bij die patiënten steeg met een factor 5 - 7, stegen de maximale serumconcentraties maar weinig, met een factor 1,5, in vergelijking met gezonde proefpersonen.

##### *Ouderen*

Een lichte stijging van de AUC en de  $C_{\max}$  bij oudere vrijwilligers in vergelijking met jongere is ook niet klinisch relevant.

##### *Pediatrische patiënten*

Na toediening van een enkele orale dosis van 20 of 40 mg pantoprazol aan kinderen van 5 - 16 jaar waren de AUC en de  $C_{\max}$  vergelijkbaar met de waarden die bij volwassenen worden gemeten.

Na toediening van eenmalige intraveneuze doses van 0,8 en 1,6 mg/kg pantoprazol aan kinderen van 2 - 16 jaar was er geen significant verband tussen de klaring van pantoprazol en de leeftijd of het gewicht. De AUC en het distributievolume strookten met de gegevens 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 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<sub>max</sub>) 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 pediatrie 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 van de tablet:

Natriumcarbonaat  
Mannitol  
Crospovidon (type B)  
Hydroxypropylcellulose  
Calciumstearaat

#### Omhuiling:

Hypromellose  
Geel ijzeroxide (E172)  
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1: 1) dispersie 30%  
Natriumlaurylsulfaat  
Polysorbaat 80  
Triethylcitraat

## **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**

Blisterverpakkingen van polyamide / aluminium / PVC-aluminium in een karton.

*Verpakkingsgrootten:*

Blisterverpakking: 14, 28, 56, 98 en 100 maagsapresistente tabletten

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking: 56 x 1 maagsapresistente tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

BE534337

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/09/2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 12/2023

Goedkeuringsdatum: 01/2024