

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantomylan 40 mg maagsapresistente tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstof met bekend effect:

Elke maagsapresistente tablet bevat 38,12 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Lichtgele tot okerkleurige, langwerpige omhulde tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

*Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.*

- Refluxoesofagitis

*Volwassenen*

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

#### Aanbevolen dosering

*Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.*

#### Refluxoesofagitis.

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

*Volwassenen*

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

Bij *H. pylori* positieve patiënten met maag- of darmulcera, dient eradicatie van de bacterie te worden verkregen met een combinatietherapie. Men dient de officiële lokale richtlijnen (bv. nationale aanbevelingen) met betrekking tot bacteriële resistentie en het geschikte gebruik en voorschrijven van antibacteriële stoffen in overweging te nemen.

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

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

#### Behandeling van maagulcus

Eén tablet Pantomylan per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantomylan 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 Pantomylan per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantomylan 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 Pantomylan 40 mg). Daarna kan de dosering, op geleide van maagzuurbepalingen, naar behoefte naar boven of beneden aangepast worden. Dosissen boven 80 mg per dag moeten worden verdeeld over twee giften per dag. Een tijdelijke verhoging van de dosis boven 160 mg pantoprazol is mogelijk, maar mag niet langer dan nodig aangewend worden om een adequate zuurcontrole te bereiken.

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

#### Speciale patiëntengroepen

*Pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar*

Pantomylan 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).

#### *Leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag een dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (1 tablet van 20 mg pantoprazol) niet overschreden worden. Pantomylan 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 Pantomylan bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig. Pantomylan 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 Pantomylan in de combinatietherapie bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

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

#### Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

#### *Leverinsufficiëntie*

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*

De symptomatische reactie op pantoprazol kan de symptomen van een 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-proteaseremmers*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de intragastrische pH, zoals atazanavir, wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid van die hiv-geneesmiddelen significant afneemt (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*

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

#### *Hypomagnesiëmie*

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals pantoprazol gedurende minstens 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende één jaar. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire ritmestoornissen kunnen optreden, maar het begin kan sluipend zijn en het kan gebeuren dat ze over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig zullen worden behandeld of die PPI's innemen samen met digoxine of andere geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten de gezondheidswerkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voor de start van de behandeling met de PPI en periodiek tijdens de behandeling.

#### *Verhoogd risico op fractuur*

Protonpompremmers, vooral als ze in hoge dosering en gedurende lange tijd (> 1 jaar) worden gebruikt, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur licht verhogen, vooral bij ouderen of in geval van andere bekende risicofactoren. In observationele studies werd aangetoond dat protonpompremmers het totale fractuurrisico met 10-40% kunnen verhogen. Die stijging zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die een risico lopen op osteoporose, moeten worden behandeld conform de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

#### *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 Pantomylan 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.

#### *Hulpstoffen met bekend effect*

Pantomylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pantomylan 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**

#### *Effect van pantoprazol op de absorptie van andere geneesmiddelen*

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol de absorptie verminderen van andere geneesmiddelen waarvan de orale biologische beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH, bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

#### *Hiv-proteaseremmers*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de intragastrische pH, zoals atazanavir, wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid van die hiv-geneesmiddelen significant afneemt (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van hiv-proteaseremmers en een protonpompremmer onvermijdbaar wordt geacht, wordt een zorgvuldige klinische monitoring (bv. viral load) aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet worden overschreden. De dosering van de hiv-proteaseremmer moet wellicht worden aangepast.

#### *Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)*

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en warfarine of fenprocoumon had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine of fenprocoumon, of op de INR. Er zijn echter meldingen geweest van een stijging van de INR en de protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig PPI's en warfarine of fenprocoumon kregen. Stijging van de INR en de protrombinetijd kan tot abnormale bloedingen en zelfs de dood leiden. Patiënten die met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon behandeld worden, moeten wellicht gevolgd worden op een stijging van de INR en de protrombinetijd.

#### *Methotrexaat*

Er werd gemeld dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten het gehalte aan methotrexaat kan doen verhogen. Daarom moet mogelijk een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen worden wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis.

#### *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, fenytoïne en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties.

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

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

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

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

#### *Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen of induceren*

Remmers van CYP2C19 zoals fluvoxamine zouden de systemische blootstelling van pantoprazol kunnen verhogen. Een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten die een langetermijnbehandeling krijgen met hoge doses pantoprazol, of bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Enzyminduceerders die invloed hebben op CYP2C19 en CYP3A4, zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), kunnen de plasmaconcentratie verlagen van PPI's die door deze enzymstelsels gemetaboliseerd worden.

## **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/neonataal toxisch is.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Pantomylan dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

### Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het voortzetten/stoppen van borstvoeding of over het voortzetten/stoppen van de behandeling met Pantomylan gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Pantomylan voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol in dierstudies (zie rubriek 5.3).

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

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

Er kan verwacht worden dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen ervaart. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beide optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

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

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voor alle bijwerkingen die gerapporteerd zijn tijdens post-marketing ervaring is het niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen en daarom worden zij genoemd met een "niet bekend" frequentie.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

<b>Frequentie Stelsel Orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; leukopenie; pancytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoelighed (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie geassocieerd met hypomagnesiëmie, hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinatie; Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering 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; Opgezette buik en opgeblazen			Microscopische colitis



Samenvatting van de productkenmerken

		gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			
Lever- en galaandoeni ngen		Verhoogde leverenzyme n (transaminas en, $\gamma$ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellul aire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuida andoeningen		Rash/ exantheem/e rupties; Jeuk	Urticaria; Angio- oedeem		Stevens- Johnson- syndroom; Lyell- syndroom; Erythema multiforme; Subacute cutane lupus erythematos us (zie rubriek 4.4); Fotosensitivi teit
Skeletspierst elsel- en bindweefsel andoeningen		Heup-, pols- of wervelkolomf ractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasm e als gevolg van een elektrolytsto ornis
Nier- en urinegewaan doeningen					Interstitiële nefritis (mogelijk resulterend in nierfalen)
Voortplanting sstelsel- en borstaandoe ningen			Gynaecomas tie		
Algemene aandoeninge n en toedieningspl aatsstoorniss en		Asthenie/ vermoeidhei d en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaamstem peratuur; perifeer oedeem		

**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

B-1000 Brussel

Madou

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@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 overdosering met klinische symptomen van intoxicatie, kunnen behalve symptomatische en ondersteunende behandeling geen specifieke therapeutische aanbevelingen gedaan worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompinhibitoren, ATC-code: AO2BC02.

#### 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase-enzym remt, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag.

#### Farmacodynamische effecten

De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Zoals bij andere protonpompinhibitoren en H<sub>2</sub>-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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 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, geconjugueerd met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste 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 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 metabolisierders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren verhoogd met ongeveer 60%. Deze bevindingen hebben geen implicaties op de dosering van pantoprazol.

#### *Nierinsufficiëntie*

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.

#### *Leverinsufficiëntie*

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. De AUC en het verdelingsvolume waren overeenkomstig de data bij volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

In een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten, werden neuroendocriene neoplasmata gevonden. Daarnaast werden schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen is zorgvuldig onderzocht en leidt tot de conclusie dat het een secundaire reactie is op de fors verhoogde serum 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 schadelijke effecten op de schildklier verwacht.

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

Onderzoek leverde geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten. Het passeren van de placenta is onderzocht in ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Als gevolg hiervan neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Croscarmellosenatrium  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*Kleur omhulling* (OPADRY II 85F32029 geel)

Polyvinylalcohol  
Macrogol 3350  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
IJzeroxide geel (E172)

*Maagsapresistente omhulling*

Natriumlaurylsulfaat  
Polysorbaat 80  
Copolymeer methacrylzuur-ethylacrylaat  
Triëthylcitraat  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

HDPE-fles: 36 maanden.  
Alu/alu blisterverpakking: 36 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

HDPE-fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Alu/alu blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte HDPE-fles met schroefdop die een capsule met droogmiddel bevat (LDPE).  
Aluminium/aluminium blisterverpakking met droogmiddel verpakt in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootten: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 250 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Mylan bvba/sprl  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

HDPE-fles: BE328991  
Alu/alu blisterverpakking: BE396401

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 26/11/2008  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 12/03/2019

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

09/2020  
Goedkeuringsdatum: 12/2020