SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazole Teva 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Een gele, ovale, biconvexe, gladde filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazole Teva 20 mg maagsapresistente tabletten is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor:
- symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
- langdurige behandeling en preventie van recidieven van reflux-oesofagitis.

Pantoprazole Teva 20 mg maagsapresistente tabletten is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:
- Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) bij risicopatiënten die continue behandeling met NSAID's nodig hebben (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
De aanbevolen orale dosering is één Pantoprazole Teva 20 mg tablet per dag. Symptoomverlichting wordt over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken. Indien dit niet voldoende is, zal de symptoomverlichting normaal bereikt worden na nogmaals 4 weken. Als symptoomverlichting bereikt is, kunnen terugkerende symptomen gecontroleerd worden met een on-demand schema van 20 mg eenmaal per dag indien nodig. Indien de symptomen met een on-demand behandeling niet op bevredigende wijze onder controle kunnen gehouden worden, kan een overschakeling naar continue behandeling overwogen worden.

Langdurige behandeling en preventie van recidieven van reflux-oesofagitis
Voor de langdurige behandeling wordt een onderhoudsdosering van één Pantoprazole Teva 20 mg tablet per dag aanbevolen. Die dosering kan worden verhoogd tot 40 mg pantoprazole per dag als er een recidief

optreedt. Hiervoor is Pantoprazole Teva 40 mg beschikbaar. Na genezing van het recidief kan de dosering opnieuw verlaagd worden tot 20 mg pantoprazol.

Volwassenen
Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) bij risicopatiënten die continue behandeling met NSAID's nodig hebben
De aanbevolen orale dosering is één Pantoprazole Teva 20 mg tablet per dag.

Specifieke populaties

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag een dagelijkse dosering van 20 mg pantoprazol niet overschreden worden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten
Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Pantoprazole Teva 20 mg wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De tabletten mogen niet gekauwd of geplet worden, en moeten in hun geheel 1 uur voor een maaltijd met een beetje water ingeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten de leverenzymen tijdens de behandeling met pantoprazol regelmatig gecontroleerd worden, in het bijzonder bij langdurig gebruik. In geval van een stijging van de leverenzymen, moet de behandeling stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met NSAID's
Het gebruik van Pantoprazole Teva 20 mg voor de preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) moet beperkt worden tot patiënten die een continue behandeling met NSAID's nodig hebben en die een verhoogd risico hebben om gastro-intestinale complicaties te ontwikkelen. Het verhoogd risico moet geëvalueerd worden aan de hand van individuele risicofactoren, bijv. hoge leeftijd (> 65 jaar), voorgeschiedenis van maag- of duodenumulcus of bloedingen in het bovenste deel van de gastro-intestinale tractus.

Maligniteit van de maag
Symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van een maligniteit van de maag maskeren en kan de diagnose vertragen. In aanwezigheid van om het even welk alarmsymptoom (bijv. significant

onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, haematemesis, anemie of melaena) en als er een maagulcus wordt vermoed of aanwezig is, moet een maligniteit uitgesloten worden.

Verder onderzoek moet overwogen worden als de symptomen aanhouden ondanks een adequate behandeling.

Gelijktijdige toediening met hiv protease-inhibitoren
Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met hiv protease-inhibitoren waarvoor de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH zoals atazanavir, vanwege significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

Invloed op de absorptie van vitamine B12
Pantoprazole kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde absorptie van vitamine B12 bij langdurige behandeling, of als de respectievelijke klinische symptomen worden waargenomen.

Langdurige behandeling
Bij een langdurige behandeling, in het bijzonder als de behandelingsperiode langer is dan 1 jaar, moeten de patiënten onder regelmatige controle gehouden worden.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën
De behandeling met pantoprazol kan leiden tot een lichte verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter* of *C difficile.*

Hypomagnesiëmie
Ernstige hypomagnesiëmie werd zelden gemeld bij patiënten die gedurende minstens 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar, behandeld werden met protonpompremmers (PPIs) zoals pantoprazol. Ernstige manifestaties van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar ze kunnen insidieus beginnen en onopgemerkt blijven. 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 toediening van magnesium en stopzetting van de PPI behandeling.

Bij patiënten die een langdurige behandeling moeten krijgen of die behandeld worden met PPI's in combinatie met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten professionele zorgverstrekkers overwegen om de magnesiumspiegels te bepalen voor het begin van de behandeling met PPI en regelmatig tijdens de behandeling.

Botfracturen
Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observationele studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

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).
Patiënten moeten op het moment van voorschrijven 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 soms geassocieerd met gevallen van SCLE. Als er huidafwijkingen voorkomen, vooral op de plaatsen die aan de zon werden blootgesteld, en deze gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp zoeken en moeten de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg overwegen om de behandeling met Pantoprazole Teva 20 mg stop te zetten. Het voorkomen van SCLE na een voormalige behandeling met protonpompremmers kan het risico op SCLE met 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 Pantoprazole Teva 20 mg ten minste 5 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.

Hulpstof(fen)

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie farmacokinetiek
Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol interfereren met de absorptie van geneesmiddelen waarvan de 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 protease-inhibitoren
Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met hiv protease-inhibitoren waarvoor de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH zoals atazanavir, vanwege significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van hiv protease-inhibitoren met protonpompremmers onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische monitoring aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag dient niet te worden overschreden. Dosering van de hiv protease-inhibitor moet mogelijk worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)
Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon heeft geen invloed gehad op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of International Normalised Ratio (INR). Echter, er zijn meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die PPI’s en warfarine of fenprocoumon gelijktijdig kregen. Verhogingen in INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloeding en zelfs overlijden. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk worden gemonitord op toename in INR en protrombinetijd.

Methotrexaat
Bij gelijktijdig gebruik van methotrexaat in hoge doses (bijv. 300 mg) met protonpompremmers is bij enkele patiënten toename van methotrexaatspiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses, bijvoorbeeld bij behandeling van kanker en psoriasis, kan een tijdelijk staken van pantoprazol overwogen worden.

Andere interactiestudies
Pantoprazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever via het cytochroom P450 enzymsysteem. De belangrijkste metabole pathway is demethylering door CYP2C19 en andere metabole pathways omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die ook gemetaboliseerd worden via deze pathways, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, en een oraal contraceptivum op basis van levonorgestrel en ethinylestradiol toonden geen klinisch significante interacties.

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

De resultaten van een hele reeks interactiestudies tonen aan dat pantoprazol geen invloed heeft op het metabolisme van actieve stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) of niet interfereert met de p-glycoproteïne gerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Er werden ook interactiestudies uitgevoerd waarbij pantoprazol werd toegediend samen met de respectievelijke antibiotica (clarithromycine, metronidazol, amoxicilline). Er werden geen klinisch relevante interacties aangetoond.

Geneesmiddelen die CYP2C19 kunnen remmen of induceren
Inhibitoren van CYP2C19 zoals fluvoxamine kunnen de systemische blootstelling van pantoprazol verhogen. Een dosisreductie kan worden overwogen voor patiënten met langdurige behandeling met hoge doses pantoprazol, of met leverfunctiestoornissen.

Enzyminduceerders met een effect op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties verlagen van PPI's die worden gemetaboliseerd via deze enzymsystemen.

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 redelijke hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) geven geen indicatie voor malformatieve of feto/neonatale toxiciteit van pantoprazol.
Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van pantoprazol tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding
Uit dierstudies is gebleken dat pantoprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten van de behandeling met pantoprazol gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met pantoprazol voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Tijdens dierstudies was er geen bewijs voor afgenomen 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 verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.
Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Indien ze deze bijwerkingen vertonen, mogen de patiënten geen voertuig besturen of geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Men kan verwachten dat ongeveer 5 % van de patiënten bijwerkingen zal vertonen.

Bijwerkingen in tabelvorm
De tabel hieronder toont de bijwerkingen die gerapporteerd werden met pantoprazol, gerangschikt volgens de volgende frequentie classificatie:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voor alle bijwerkingen die gerapporteerd werden in de post-marketing ervaring, is het niet mogelijk om de frequentie van de bijwerkingen te bepalen en bijgevolg worden ze vermeld onder de frequentie “niet bekend”.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt volgens 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 (waaronder anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemieën en stijgingen van		Hyponatriëmie, Hypomagnesiëmie

			lipiden (triglyceriden, cholesterol); Veranderingen in gewicht		(zie rubriek 4.4) ; Hypocalciëmie (1) ; Hypokaliëmie (1)
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinatie; Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornis-sen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Visusstoornissen/ wazig zicht		
Maagdarmstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Constipatie; Droge mond; Pijn en last in de bovenbuik			microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Gestegen leverenzymen (transaminasen; γ-GT)	Gestegen bilirubine		Hepatocellulaire schade; Geelzucht; Hepatocellulaire insufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag/ exantheem/ eruptie; Jeuk	Urticaria, Angio-oedeem		Stevens-Johnson Syndroom; Lyell Syndroom (TEN); Geneesmiddelreac tie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); Erythema multiforme; Fotosensibiliteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- of wervelfracturen (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasmen (2)
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (mogelijk met nierfalen tot

					gevolg).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Gestegen lichaamstempera-tuur; Perifeer oedeem		

(1) Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)
(2) Spierspasme als consequentie van een verstoorde elektrolytenbalans

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen bekende symptomen van overdosering bij de mens.

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

In geval van een overdosering met klinische tekens van intoxicatie, kunnen er, naast een symptomatische en ondersteunende behandeling, geen specifieke therapeutische aanbevelingen gegeven worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers
ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme
Pantoprazol is een gesubstitueerde benzimidazole die de zuursecretie in de maag remt door specifieke blokkering van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet tot zijn actieve vorm in het zure milieu in de pariëtale cellen waar het vervolgens het H+, K+-ATPase enzym remt, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag. De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. Bij de meeste patiënten verdwijnen de symptomen binnen de 2 weken. Zoals bij andere protonpompremmers en H2-antaganisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en hierdoor stijgt gastrine evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich bindt aan het enzym distaal van het celreceptor niveau, kan het de maagzuursecretie remmen onafhankelijk van de stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is hetzelfde ongeacht of het product oraal of intraveneus wordt toegediend.

Farmacodynamische effecten
De nuchtere gastrinespiegels stijgen gedurende toediening van pantoprazol. Bij kortdurend gebruik overschrijden ze meestal niet de bovengrens van de normale waarden. Bij langdurige behandeling

verdubbelen de gastrinespiegels in de meeste gevallen. Een overdreven stijging treedt echter alleen op in geïsoleerde gevallen. Als gevolg hiervan wordt bij langdurige behandeling in een minderheid van de gevallen een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen (eenvoudige tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen, werd, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd (zie rubriek 5.3), de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden niet waargenomen bij de mens.

Uit resultaten van dierstudies blijkt dat de invloed van een langdurige behandeling met pantoprazol (langer dan 1 jaar) op de endocriene parameters van de schildklier niet volledig kan uitgesloten worden.

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 5 dagen tot 2 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 eenmalige orale dosis van 20 mg. Gemiddeld worden ongeveer 2,0 – 2,5 uur na toediening de maximale serumconcentraties van 1−1,5 µg/ml bereikt, en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening.
De farmacokinetiek varieert niet na eenmalige of herhaalde toediening. In het dosisinterval van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair na orale en intraveneuze toediening.
De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bleek ongeveer 77% te bedragen. De gelijktijdige inname van voedsel had geen invloed op de AUC, de maximale serumconcentratie en bijgevolg op de biologische beschikbaarheid. Alleen de variabiliteit van de vertraging zal vergroot worden door gelijktijdige voedselinname.

Distributie
Pantoprazol bindt voor ongeveer 98% aan serumeiwitten. Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg.

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

Eliminatie
De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 uur en de klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/u/kg. Er waren weinig gevallen van personen met een vertraagde eliminatie. Omwille van de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen van de pariëtale cellen, is de eliminatiehalfwaardetijd niet gecorreleerd met de veel langere werkingsduur (remming van de zuursecretie).

De renale eliminatie is de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80 %) voor de metabolieten van pantoprazol, de rest wordt uitgescheiden met de feces. De belangrijkste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol dat geconjugeerd is met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan dat van pantoprazol.

Speciale populatiegroepen

Trage metaboliseerders

Ongeveer 3 % van de Europese populatie heeft een tekort aan het functioneel CYP2C19 enzym; ze worden zwakke metaboliseerders genoemd. Bij deze personen wordt het metabolisme van pantoprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na toediening van een eenmalige dosis van 40 mg pantoprazol, was de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve ongeveer 6-maal hoger bij de zwakke metaboliseerders dan bij de personen die een functioneel CYP2C19 enzym hadden (uitgebreide metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren met ongeveer 60 % gestegen. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van pantoprazol.

Nierfunctiestoornissen
Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met en verstoorde nierfunctie (waaronder dialysepatiënten). Zoals bij gezonde personen is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Slechts zeer geringe hoeveelheden van pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de belangrijkste metaboliet een matig verlengde halfwaardetijd (2-3 uur) heeft, is de excretie nog steeds snel en bijgevolg treedt er geen accumulatie op.

Leverfunctiestoornissen
Hoewel bij patiënten met levercirrose (klassen A en B volgens *Child-Pugh*) de halfwaardetijden tot 3 en 6 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 3-5 stegen, was de maximale serumconcentratie slechts lichtjes verhoogd met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde personen.

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

Pediatrische patiënten
Na toediening van eenmalige orale dosissen van 20 of 40 mg pantoprazol aan kinderen tussen 5 en 16 jaar lagen de AUC en de C_{max} in het interval van de overeenkomstige waarden bij volwassenen.
Na toediening van eenmalige i.v. dosissen van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol aan kinderen tussen 2 en 16 jaar werd er geen significant verband waargenomen tussen de klaring van pantoprazol en de leeftijd of het gewicht. De AUC en het distributievolume waren in overeenstemming met de gegevens voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit.

In een twee jaar durende carcinogeniciteitsstudie bij ratten, werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden plaveiselcelpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen werd nauwgezet onderzocht, en bevestigt de conclusie dat dit een secundaire reactie is op de sterk gestegen serum gastrinespiegels die optreden tijdens een chronische behandeling met hoge dosissen bij de rat.

In de twee jaar durende studie bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten en bij vrouwelijke muizen; dit werd geïnterpreteerd als het gevolg van de hoge metabole afbraak van pantoprazol in de lever.

Een lichte toename van neoplastische veranderingen van de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata is geassocieerd met de veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de ratten die door pantoprazol geïnduceerd worden. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen schadelijke effecten op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten om de ontwikkeling van botten te beoordelen, werden tekenen van toxiciteit (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde gewichtstoename en verminderde botgroei) bij nakomelingen waargenomen bij blootstellingen (C_{max}) van ongeveer 2x de menselijke klinische blootstelling. Aan het eind van de herstelfase waren de botparameters tussen de groepen vergelijkbaar; ook de lichaamsgewichten hadden een trend naar reversibiliteit na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De verhoogde mortaliteit is alleen gemeld bij nakomelingen van ratten die nog niet gespeend zijn (tot 21 dagen oud), waarvan wordt geschat dat ze overeenkomen met zuigelingen tot 2 jaar oud. De relevantie van deze bevinding voor de pediatrische populatie is onduidelijk. Een eerder peri-postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses vond geen bijwerkingen aan 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5mg/kg in dit onderzoek.

Onderzoeken toonden geen aanwijzingen van een verminderde fertiliteit of teratogene effecten. Bij de rat werd de penetratie in de placenta onderzocht; deze bleek toe te nemen bij gevorderde dracht. Bijgevolg neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Dinatriumfosfaat
Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Triethylcitraat
Natriumzetmeelglycolaat

Filmomhulling:
Methacrylzuur-Ethylacrylaat copolymeer (1:1)
Triethylcitraat
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking
3 jaar

HDPE-tablettencontainer
Ongeopend: 3 jaar.
Na de eerste opening: 100 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA-Alu-PVC/Alu blisterverpakking – verpakt in verpakkingen van 7, 14, 15, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100, 105 & 120 tabletten.
HDPE-tablettencontainer en kindveilige polypropyleendop met droogmiddel compartiment verpakt in verpakkingen van 14, 28 & 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

Blisterverpakking: BE390266
Tablettencontainer: BE390275

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/04/2011
Datum van laatste verlenging: 05/10/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 02/2026.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 02/2026.