

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazole Viatris 40 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 45,100 mg pantoprazol-natriumsesquihydraat, overeenkomend met 40 mg pantoprazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Bananengele, ovale, bij benadering 5,7 mm x 11,6 mm, biconvexe, filmomhulde tablet die aan beide kanten blanco is.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en jongeren 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 jongeren van 12 jaar en ouder

Refluxoesofagitis

Eén tablet Pantoprazole Viatris per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantoprazole Viatris 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 (bijv. 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 Pantoprazole Viatris
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline
+ tweemaal daags 500 mg clarithromycine
- b) tweemaal daags één tablet Pantoprazole Viatris
+ tweemaal daags 400-500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)
+ tweemaal daags 250-500 mg clarithromycine
- c) tweemaal daags één tablet Pantoprazole Viatris
+ 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 Pantoprazole Viatris 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- en maagulcus te worden gevolgd.

Indien combinatietherapie geen optie is, bijv. de patiënt is *H. pylori* negatief, gelden de volgende doseringsaanbevelingen voor Pantoprazole Viatris monotherapie:

Behandeling van maagulcus

Eén tablet Pantoprazole Viatris per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantoprazole Viatris 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. Indien dit niet voldoende is, zal genezing meestal binnen de volgende 4 weken bereikt worden.

Behandeling van duodenumulcus

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

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

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar

Pantoprazole Viatris wordt niet aangeraden 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. Pantoprazole Viatris mag niet gebruikt worden in de combinatiebehandeling 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 combinatiebehandeling met Pantoprazole Viatris bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

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

Ouderen

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dienen de leverenzymen regelmatig te worden gecontroleerd gedurende de behandeling met pantoprazol. Dit geldt vooral bij langdurig gebruik. Bij een stijging van de leverenzymen moet de behandeling worden beëindigd (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 respons op pantoprazol kan de symptomen van gastrische maligniteit maskeren en de diagnose vertragen. Bij aanwezigheid van enig alarmsymptoom (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer een maagulcus wordt vermoed of 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 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 vitamine B12 absorptie

Bij patiënten met Zollinger-Ellison-syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen die langdurige behandeling behoeven, kan pantoprazol, net als alle andere zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee dient rekening gehouden te worden in geval van langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie of wanneer zich bijbehorende klinische symptomen manifesteren.

Langdurige behandeling

Bij een langdurige behandeling, in het bijzonder bij een behandelingsperiode van meer dan 1 jaar, dienen patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Behandeling met 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 werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals pantoprazol gedurende minstens 3 maanden en in de meeste gevallen gedurende een 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. 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.

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.

Botfracturen

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.

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

In verband met pantoprazol zijn ernstige huidreacties (SCARs) - waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) - die mogelijk levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld met onbekende frequentie (zie rubriek 4.8). Bij het voorschrijven moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen, en moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties.

Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet het gebruik van pantoprazol onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

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

Natrium

Pantoprazole Viatris 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

Vanwege grondige 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, bijv. sommige azole-antimycotica 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 hiv-proteaseremmer moet misschien worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en warfarine of fenprocoumon had geen effect op de farmacokinetiek van warfarine of 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

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 ook via deze 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 door 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) of 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 (clarithromycine, 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 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 enzymstelsels gemetaboliseerd worden.

Interactie met laboratoriumtesten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 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 Pantoprazole Viatris 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 worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met pantoprazol moet worden gestaakt, dan wel niet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In testen bij dieren bleek geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazole (zie rubriek 5.3).

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

Pantoprazol kan een geringe invloed hebben 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

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

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); 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

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Stelsel/ Orgaan					
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische		

Samenvatting van de Productkenmerken

			shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); Hypocalciëmie ⁽¹⁾ ; Hypokaliëmie ⁽¹⁾
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties, Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergeringen van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid / braken; Opgezetten buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade; Geelzucht; Leverfalen

Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag / exantheem / erupties; Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom (TEN); Geneesmiddel en reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); Erythema multiforme; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4); Fotosensitiviteit
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Heup-, pols- of wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasmus als gevolg van een elektrolytstoornis
Nier- en urineweg-aandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (mogelijk resulterend in nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwelzijn	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		

¹: Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)

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:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gekende symptomen van overdosering bij de mens.

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

Daar pantoprazol in grote mate aan eiwit gebonden is, is het moeilijk dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerde benzimidazol welke de zoutzuursecretie in de maag remt door specifieke blokkering van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in de actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het enzym H⁺/K⁺-ATP-ase remt, d.w.z. in het laatste stadium van de zoutzuurproductie in de maag.

Farmacodynamische effecten

De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen twee weken symptoom-vrij. Zoals bij andere protonpompremmers en H₂-receptor antagonisten, verlaagt de behandeling met pantoprazol de zuurgraad in de maag en daardoor verhoogt de gastrinespiegel evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is omkeerbaar. Aangezien pantoprazol distaal van het receptorniveau aan het enzym bindt, kan het de zoutzuursecretie inhiberen onafhankelijk van de soort stimulus door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het product heeft na orale en intraveneuze toediening een gelijk effect.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gedurende een pantoprazolbehandeling nemen nuchtere gastrinewaarden toe. Tijdens kortdurend gebruik zullen in de meeste gevallen de waarden niet boven de normale bovengrens uitkomen. Wanneer er langdurige behandeling plaatsvindt, verdubbelt de gastrinespiegel in de meeste gevallen. Een excessieve toename treedt echter alleen op in geïsoleerde gevallen. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen een geringe tot matige stijging in het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen tijdens een langdurige behandeling (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd echter, op basis van de huidige studies, geen vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinomen bij de mens waargenomen.

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.

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

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 ongeveer 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 plasmakinetiek 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, de maximale serumconcentratie en dus op de biologische beschikbaarheid. Slechts de variabiliteit van de lag-time zal toenemen bij gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

De serumeiwitbinding van pantoprazol bedraagt ongeveer 98%. Het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 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 en de klaring is ongeveer 0,1 l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen van de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met het veel langer durende effect (remming van de zuursecretie).

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

Speciale populaties

Trage metaboliseerders

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

plasmaconcentratietijdcurve ongeveer 6 maal hoger in trage metaboliseerders dan bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren verhoogd met ongeveer 60%. Deze bevindingen hebben geen implicaties op de dosering van pantoprazol.

Nierinsufficiëntie

Verlaging van de dosering is niet nodig wanneer pantoprazol wordt gegeven aan patiënten met nierfunctiestoornissen (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 niet op.

Leverinsufficiëntie

Hoewel bij patiënten met levercirrose (klasse A en B volgens Child) de halfwaardetijden tot 7 à 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 vrijwilligers.

Ouderen

Ook de lichte stijging van de AUC en C_{max} in 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 grootteorde 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 in overeenstemming met de data bij 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 en genotoxiciteit.

Gedurende een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie in de rat werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Daarnaast werden schubvormige celpapillomen aangetroffen in de voormaag van ratten. Tijdens onderzoek van ratten die chronisch behandeld werden met hoge doseringen werd het mechanisme dat leidt tot de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen zorgvuldig onderzocht en kon geconcludeerd worden dat het een secundaire reactie is op de sterk gestegen serumgastrinespiegels. In de twee jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren gevonden in ratten en vrouwelijke muizen, wat toegeschreven werd aan de hoge metabole afbraak van pantoprazol in de lever.

Een lichte toename van de neoplastische veranderingen in de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die werd behandeld met de hoogste dosering (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata wordt geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Daar de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij

blootstellingen (C_{max}) van ongeveer dubbel de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het eind van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar voor alle groepen en was het lichaamsgewicht ook geneigd zich te herstellen na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De toegenomen mortaliteit is alleen gemeld bij rattenjongen vóór het spenen (tot 21 dagen oud), wat naar schatting overeenkomt met baby's tot 2 jaar oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de pediatrische populatie. Een eerder peripostnataal 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.

Onderzoek leverde geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Het passeren van de placenta is onderzocht in ratten en bleek te stijgen 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

Tabletkern

Natriumcarbonaat (E500)
Mannitol (E421)
Crospovidon
Povidon (K-90)
Calciumstearaat

Maagsapresistente omhulling

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
Natriumlaurylsulfaat
Polysorbaat 80 (E433)
Triëthylcitraat (E1505)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
HDPE fles: Na openen nog 100 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
PVC/PE/PVdC blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C.
HDPE fles: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De HDPE-flesverpakking bevat een witte HDPE-fles met ronde halsopening, een witte, opake, polypropyleen (PP) schroefdop met inductieverzegeling. De fles bevat ook een busje met droogmiddel (silicagel) of een zakje met silicagel en geactiveerde koolstof om de tabletten te beschermen tegen vocht.

Aluminium blisterverpakkingen met of zonder geïntegreerd droogmiddel verpakt in kartonnen doosjes.

PVC/PE/PVdC blisterverpakking met aluminium dekfolie verpakt in kartonnen doosjes.

Flessen: verpakkingsgrootten van 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 250 tabletten.

Blisterverpakkingen: verpakkingsgrootten van 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 98 tabletten.

PVC/PE/PVdC blisterverpakking: verpakkingsgrootten van 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX
Terhulpseseenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE:
HDPE fles: BE384124
Blisterverpakking: BE384115
PVC/PE/PVdC blisterverpakking: BE663382

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/01/2011
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 25/09/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2024