

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazole Viatris 20 mg maagsapresistente tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 22,550 mg pantoprazol-natriumsesquihydraat, overeenkomend met 20 mg pantoprazol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Donkergele, ovale, bij benadering 4,3 mm x 8,4 mm, biconvexe, filmomhulde tablet, zonder opdruk aan beide zijden.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

*Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder*  
Symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte.

Voor langdurige behandeling en ter voorkoming van recidieven van reflux-oesofagitis.

*Volwassenen*

Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij risicopatiënten die continue behandeling met NSAIDs behoeven (zie rubriek 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### Aanbevolen dosering

*Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder*

##### Symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte

De aanbevolen orale dosering is één maagsapresistente tablet Pantoprazole Viatris 20 mg per dag. Symptoomverlichting wordt over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken. Wanneer dit niet voldoende is, zal de symptoomverlichting gewoonlijk bereikt worden na nogmaals 4 weken behandeling. Wanneer symptoomverlichting bereikt is, kunnen terugkerende symptomen onder controle worden gehouden door het instellen van een *on-demand* regime van éénmaal daags 20 mg, indien nodig. In geval symptomen met een *on-demand* behandeling niet naar tevredenheid onder controle gehouden kunnen worden, zou een omzetting naar continue therapie overwogen kunnen worden.

##### Langdurige behandeling en voorkomen van recidieven van reflux-oesofagitis

Voor langdurige behandeling wordt een onderhoudsdosering van 1 maagsapresistente tablet

Pantoprazole Viatris 20 mg per dag aangeraden. Wanneer een recidief optreedt, kan de dosering verhoogd worden naar 40 mg pantoprazol per dag. Pantoprazole Viatris 40 mg is beschikbaar voor deze behandeling. Na genezing van het recidief kan de dosering weer teruggebracht worden naar 20 mg pantoprazol.

#### *Volwassenen*

Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij risicopatiënten die continue behandeling met NSAIDs behoeven.

De aanbevolen orale dosering is 1 maagsapresistente tablet Pantoprazole Viatris 20 mg per dag.

#### *Speciale patiëntengroepen*

##### *Pediatrische populatie jonger dan 12 jaar*

Pantoprazol wordt niet aangeraden bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2).

##### *Leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dient de dosering van 20 mg pantoprazol per dag niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4).

##### *Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig (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 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.

### **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).

#### *Gelijktijdige toediening met NSAID's*

Het gebruik van Pantoprazole Viatris 20 mg als preventie van gastroduodenale ulcera, die geïnduceerd worden door niet selectieve niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) moet beperkt worden tot patiënten die chronische behandeling met NSAID's behoeven en een verhoogd risico hebben om gastro-intestinale complicaties te ontwikkelen. Het verhoogde risico moet beoordeeld worden aan de hand van individuele risicofactoren, zoals bijvoorbeeld hoge leeftijd (>65 jaar), een maagzweer of duodenale zweer of bloedingen in het bovenste deel van de gastro-intestinale tractus in de anamnese.

### *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*

Pantoprazol kan, zoals alle 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 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. 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.

### *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.

### *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 andere 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, 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.

#### **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 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 ( $\geq 1/100$  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

<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Systeem/ Orgaanklas- se</b>					
Bloed- en lymfestelsel - aandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol);		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4) Hypocalciëmie geassocieerd

Samenvatting van de Productkenmerken

			gewichts- veranderinge n		met hypomagnesië mie Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Slaapstoorni ssen	Depressie (en alle verergeringe n)	Desoriëntatie (en alle verergeringe n)	Hallucinaties, Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergeringen van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstels el- aandoening en		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoorn issen		Paresthesie
Oogaandoe ningen			Stoornissen van het gezichtsverm ogen / wazig zien		
Maag- darmstelsel - aandoening en	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid / braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopisch e colitis
Lever- en galaandoen ingen		Verhoogde leverenzyme n (transaminas en, $\gamma$ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulair e schade; Geelzucht; Leverfalen
Huid- en onderhuid- aandoening en		Uitslag / exantheem / erupties; Pruritis	Urticaria; Angio- oedeem		Stevens- Johnson syndroom; Lyell syndroom; 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		Spierspasme als gevolg van een elektrolytstoornis
Nier- en urinewegaandoeningen					Interstitiële nefritis (mogelijk resulterend in nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwelzijn	Verhoogde lichaamstemperatuur; 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:

#### België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen 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.

#### Farmacodynamische effecten

Pantoprazol wordt omgezet in de actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase remt, d.w.z. in het laatste stadium van de zoutzuurproductie in de maag. 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 H<sub>2</sub>-receptor antagonist, 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 (ongecomplieerde 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 20 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van 1 - 1,5 µg/ml ongeveer 2,0 uur tot 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 serumewitbinding 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 3 à 6 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 3-5 stegen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,3 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.  
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.

Flessen met een houder met droogmiddel (silicagel): verpakkingsgrootten van 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 250 tabletten.

Flessen met 2 droogmiddelen (silicagel en geactiveerde kool) in een zakje: verpakkingsgrootten van 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 tabletten.

Blisterverpakkingen: verpakkingsgrootten van 7, 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**

Viatris GX  
Terhulpssteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BEUHDPE fles: BE384106  
Blisterverpakking: BE384097

**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**

03/2022  
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2023