

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

- sorbitol: 36 mg/tablet
- natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Een geelbruine, ovale, licht biconvexe tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- reflux-oesophagitis

Pantoprazol Krka is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinatie met een geschikte antibacteriële therapie bij patiënten met *H.pylori* geassocieerde peptische ulcera
- Maagulcus en ulcus duodeni
- Zollinger-Ellison syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Reflux-oesophagitis

Eén tablet Pantoprazol Krka per dag. In individuele gevallen kan de dosering verdubbeld worden (verhoging tot 2 tabletten Pantoprazol Krka per dag) in het bijzonder wanneer geen respons op andere behandelingen is vastgesteld. Meestal is een periode van 4 weken vereist voor de behandeling van reflux-oesophagitis. Wanneer dit niet voldoende blijkt, wordt meestal een genezing bereikt binnen de 4 volgende weken van de behandeling.

Volwassenen

Eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) met twee geschikte antibiotica

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 2 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

In *H. pylori* positieve patiënten met maag-en darmzweren, moet de uitroeiing van de kiem door een combinatie therapie bereikt worden.

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële lokale richtlijnen (bvb. Nationale aanbevelingen) in verband met bacteriële resistenties en het juist gebruik en voorschrijven van antibiotica. Afhankelijk van het resistentiepatroon, kunnen volgende combinaties aanbevolen worden ter eradicatie van *H. pylori*

- a) Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tablet, tweemaal daags
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline
+ tweemaal daags 500 mg clarithromycine
- b) Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tablet, tweemaal daags
+ tweemaal daags 400 - 500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)
+ tweemaal daags 250 - 500 mg clarithromycine
- c) Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tablet, tweemaal daags
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline
+ tweemaal daags 400 - 500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)

Bij de combinatietherapie ter eradicatie van de *H. pylori* infectie dient de tweede Pantoprazol Krka maagsapresistente tablet één uur voor de maaltijd te worden ingenomen. Meestal dient de combinatietherapie toegediend te worden gedurende 7 dagen, maar in sommige gevallen soms tot 14 dagen.

Wanneer verdere behandeling met pantoprazol is aangewezen om genezing te verzekeren, dienen de doseringsaanbevelingen ter behandeling van maagulus en duodenale ulcus overwogen te worden.

Wanneer een combinatietherapie niet is aangewezen, bijv. bij een negatieve *H. pylori* test, worden de volgende doseringsrichtlijnen voor een monotherapie met Pantoprazol Krka toegepast.

Behandeling van maagulus

De aanbevolen dosis is 40 mg pantoprazol per dag (1 Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tablet). In individuele gevallen kan de dosis verdubbeld worden (verhoging tot 2 tabletten Pantoprazol Krka 40 mg per dag) in het bijzonder wanneer geen respons met andere behandelingen is vastgesteld. Meestal is een periode van 4 weken vereist voor de behandeling van maagulcera. Wanneer dit niet voldoende blijkt, wordt meestal een genezing bereikt binnen de 4 volgende weken van de behandeling.

Behandeling van ulcus duodeni

De aanbevolen dosis is 40 mg pantoprazol per dag (1 Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tablet). In individuele gevallen kan de dosis verdubbeld worden (verhoging tot 2 tabletten Pantoprazol Krka 40 mg per dag) in het bijzonder wanneer geen respons met andere behandelingen is vastgesteld. Duodenale ulcera genezen over het algemeen binnen de 2 weken. Wanneer een behandeling gedurende twee weken niet voldoende blijkt, wordt in de meeste gevallen de genezing bereikt binnen de twee volgende weken van behandeling.

Zollinger-Ellison syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen

Bij een behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen, is de initiële dagelijkse dosis 80 mg (2 Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tabletten). Daarna kan de dosis indien nodig verhoogd of verlaagd worden aan de hand van zuurtegraadbepalingen. Wanneer de dagelijkse dosis meer dan 80 mg bedraagt, dient deze over 2 innames per dag gespreid te worden. Een tijdelijke verhoging van de dosis boven 160 mg pantoprazol is mogelijk, maar deze mag niet langer dan nodig voor een adequate controle van de zuurtegraad toegediend worden. Bij het Zollinger-Ellison syndroom en andere pathologische hypersecretoire

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 3 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

aandoeningen is de behandeling niet beperkt en dient aangepast te worden aan de klinische behoeften.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een ernstige leveraandoening dient de dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (1 tablet Pantoprazol Krka 20 mg maagsapresistente tabletten) niet overschreden te worden. Aangezien actueel geen gegevens omtrent veiligheid en werkzaamheid van Pantoprazol Krka in een combinatietherapie beschikbaar zijn, dient Pantoprazol Krka niet aangewend te worden in een combinatietherapie ter eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met matige tot ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Aangezien actueel geen gegevens omtrent veiligheid en werkzaamheid van Pantoprazol Krka in een combinatietherapie beschikbaar zijn, dient Pantoprazol Krka niet aangewend te worden in een combinatietherapie ter eradicatie van *H. pylori* bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 12 jaar

Pantoprazol Krka 40 mg dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er slechts beperkte gegevens zijn voor deze leeftijdscategorie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel, gesubstitueerde benzimidazoles, sorbitol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een ernstige leveraandoening dienen tijdens een behandeling met pantoprazol, en in het bijzonder bij een langdurige behandeling, de leverenzymen regelmatig gecontroleerd te worden. In geval van gestegen leverenzymen moet de behandeling met Pantoprazol Krka stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

Combinatietherapie

In geval van een combinatietherapie dienen de samenvattingen van de productkenmerken van de respectieve geneesmiddelen geraadpleegd te worden.

Gastrische maligniteit

Een symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van gastrische maligniteit maskeren en de diagnose vertragen. Wanneer er waarschuwingssymptomen aanwezig zijn (zoals aanzienlijk

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 4 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

onbedoeld gewichtsverlies, herhaald braken, dysfagie, hematemese, anemie of melaena) en wanneer een maagzweer wordt vermoed of aanwezig is, moet een maligniteit worden uitgesloten. Verder onderzoek moet overwogen worden, wanneer de symptomen aanhouden ondanks afdoende behandeling.

Gelijktijdige toediening met HIV protease-inhibitoren

Gelijktijdig gebruik van pantoprazol met HIV protease-inhibitoren waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH zoals atazanavir wordt niet aanbevolen wegens de significante reductie in biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

Invloed op vitamine B12 absorptie

Bij patiënten met Zollinger-Ellison-syndroom en andere pathologische hypersecretore 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.

Gastrointestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Behandeling met pantoprazol kan leiden tot een verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter* of *C. Difficile*.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie werd zelden gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met protonpompremmers (PPIs), zoals pantoprazol, gedurende ten minste drie maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige manifestatie van hypomagnesiëmie, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar ze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd worden gezien. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde hypomagnesiëmie (en de hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na vervanging van magnesium en stopzetting van de PPI.

Voor patiënten bij wie wordt verwacht dat ze langdurig zullen worden behandeld of die PPIs nemen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bv. Diuretica), dienen professionele zorgverleners het meten van de magnesiumgehalten te overwegen vóór aanvang van de PPI-behandeling en met regelmatig tussenperioden tijdens de behandeling.

Botbreuken

Protonpompinhibitoren kunnen, vooral wanneer gebruikt in hoge doses en gedurende een lange tijd (> 1 jaar), het risico op heup-, pols- en wervelfractuur matig verhogen, voornamelijk bij oudere personen of in aanwezigheid van andere bekende risicofactoren. Observatoire studies tonen aan dat protonpompinhibitoren het algemene risico op fractuur met 10-40% kunnen verhogen. Deze toename kan gedeeltelijk het gevolg zijn van andere risicofactoren. Patiënten met risico op osteoporose dienen te worden verzorgd volgens de huidige klinische richtlijnen en dienen voldoende inname van vitamine D en calcium te hebben.

Ernstige huidreacties ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR's)

In verband met pantoprazol zijn ernstige huidreacties (SCAR's) - waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 5 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) - gemeld met onbekende frequentie, die mogelijk levensbedreigend of fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten 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 Pantoprazol Krka stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratorium testen

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

Pantoprazol Krka bevat sorbitol en natrium

Dit geneesmiddel bevat 36 mg sorbitol in elke tablet. Er moet rekening worden gehouden met het additief effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

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 andere geneesmiddelen waarvan de gastrische pH een belangrijke bepalende factor is van de orale biobeschikbaarheid, zoals bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

HIV protease inhibitoren

Gelijktijdige toediening van pantoprazol is niet aanbevolen met HIV protease-inhibitoren waarvan de absorptie afhankelijk is aan de zure intragastrische pH zoals atazanavir door een significante verlaging van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als er wordt geoordeeld dat de combinatie van HIV protease-inhibitoren met een protonpompinhibitor onvermijdbaar is, dan is een nauwe klinische opvolging (bv. viral load) aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet worden overschreden. De dosering van de HIV protease-inhibitor moet mogelijk worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of INR. Er zijn wel meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die PPI's en warfarine of fenprocoumon gelijktijdig

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 6 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

toegediend kregen. Verhogingen in INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloedingen en zelfs tot overlijden. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk worden gecontroleerd op een toename van de INR en de protrombinetijd.

Methotrexaat

Er werd gerapporteerd dat een gelijktijdige toediening van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten leidde tot een verhoging van de niveau's van methotrexaat. Daarom dient in gevallen waar hoge dosissen van methotrexaat gebruikt wordt, bijv. bij kanker en psoriasis, een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen te worden.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 en andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties.

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

De resultaten van een groep interactiestudies toonden aan dat pantoprazol geen invloed uitoefent op de werkzame bestanddelen gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theophylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) of niet interfereert met het p-glycoproteïne gerelateerd aan de absorptie van digoxine.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Interactiestudies met het gelijktijdig toedienen van pantoprazol en de respectieve antibiotica - clarithromycine, metronidazol, amoxicilline – zijn uitgevoerd. Geen klinisch relevante interacties zijn vastgesteld.

Geneesmiddelen dat CYP2C19 inhiberen of induceren

Inhibitoren van CYP2C19 zoals fluvoxamine kan de systemische blootstelling van pantoprazol verhogen. Bij patiënten die langdurig behandeld worden met hoge doses pantoprazol of met een leverfunctiestoornis kan een dosisverlaging overwogen worden.

Enzyminduceerders die CYP2C19 en CYP3A4 beïnvloeden zoals rifampicine en Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van protonpompremmers dat door deze enzymstelsels gemetaboliseerd worden verlagen.

Interferentie 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 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonotaal toxisch is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 7 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

voorkeur het gebruik van Pantoprazol Krka te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pantoprazol in moedermelk maar excretie in humane moedermelk werd gerapporteerd. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient er bij de beslissing om ofwel de borstvoeding stop te zetten of de behandeling met Pantoprazol Krka stop te zetten/te onthouden rekening gehouden te worden met het voordeel van het geven van borstvoeding aan het kind en het voordeel van de behandeling met Pantoprazol Krka aan de vrouw.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek zijn er geen gegevens van een verminderende vruchtbaarheid na de toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

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

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid en stoornis van het gezichtsvermogen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Wanneer dit het geval is dienen patiënten geen wagens te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met pantoprazol. In de volgende tabel worden de bijwerkingen gerangschikt volgens onderstaande frequentieclassificatie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$)
- 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 naar afnemende ernst.

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en tijdens postmarketingervaring.

Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		Agranulocytose	Thrombocytopenie Leukopenie Pancytopenie	
Immuunsysteem –aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		Overgevoeligheid		

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		(anaphylactische reacties waaronder anaphylactische shock)		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		Hyperlipidemiën en verhoogde lipiden (triglyceriden, cholesterol), gewichtsverandering		Hyponatriëmie Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), Hypocalciëmie ¹ ; Hypokaliëmie ¹
Psychische stoornissen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Slaapstoornissen	Depressie (en aggravaties)	Disoriëntatie (en aggravaties)	Hallucinatie, verwardheid (vooral bij patiënten met deze predispositie, met aggravatatie van deze symptomen indien pre-existent)
Zenuwstelsel-aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Hoofdpijn, duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		Problemen met het zien / wazig zien		
Maag-darmstelsel-aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree, nausea/braken, opgezette buik en opgeblazen gevoel, constipatie, droge mond, abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en gal-aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogd bilirubine		Leverbeschadiging, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuid-aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Huidrash/exantheem/eruptie; pruritis	Urticaria, angio-oedeem		Syndroom van Stevens Johnson, erythema multi-forme, syndroom
PI_Text076503 1	- Updated:			Page 9 of 15

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				van Lyell (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), photosensibiliteit, Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skelet-spierstelsel -en bindweefsel-aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Fractuur van de heup, de pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4)	Artralgie, myalgie		Spierspasmen ²
Nier- en urineweg- aandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
				Tubulointerstitiële nefritis (TIN) (met mogelijk progressie naar nierfalen)
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		gynecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstempera- tuur, perifeer oedeem		

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

² Spierspasmen als gevolg van een verstoorde elektrolytenhuishouding

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen van overdosering bij de mens zijn niet gekend.

Doses tot 240 mg i.v. werden in 2 minuten toegediend en goed verdragen.

Behandeling

PI_Text076503 _1	- Updated:	Page 10 of 15
---------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Aangezien pantoprazol sterk proteïnegebonden is, is het niet dadelijk dialyseerbaar. In het geval van overdosering met klinische tekenen van intoxicatie kunnen, behalve voor een symptomatische en ondersteunende behandeling, geen specifieke therapeutische aanbevelingen gegeven worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: Protonpompinhibitoren; ATC Code: A02BC02.

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de uitscheiding van zoutzuur in de maag remt door specifiek in te werken op de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet tot zijn actieve vorm in de zure canaliculi van de pariëtale cellen, waar het H⁺/K⁺-ATP-ase-enzym remt, d.w.z. het laatste stadium van de productie van zoutzuur in de maag. De remming is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel basale als gestimuleerde zuursecretie. Bij de meeste patiënten wordt symptoomvrijheid bereikt in 2 weken. Net als met andere protonpompremmers en H₂-receptorremmers veroorzaakt behandeling met pantoprazol een verlaagde aciditeit in de maag en daardoor een toename van gastrine die proportioneel is met de aciditeitsvermindering. De toename van gastrine is omkeerbaar. Omdat pantoprazol distaal van het celreceptorniveau aan het enzym bindt, kan het de zoutzuursecretie beïnvloeden onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is onafhankelijk van de toedieningsroute (oraal of intraveneus).

Farmacodynamische effecten

De nuchtere gastrinewaarden nemen toe tijdens pantoprazolgebruik. Bij kortdurend gebruik stijgen ze in de meeste gevallen niet tot boven de bovengrens. Tijdens langdurige behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter slechts in geïsoleerde gevallen voor. Daardoor wordt een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag in een minderheid van de gevallen gezien tijdens langdurige behandeling (ongecomplieerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), kan het ontstaan van een voorloper van een carcinoom (atypische hyperplasie) en maagcarcinomen in de mens worden uitgesloten.

Tijdens de 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 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.

Voortgaand op de resultaten van dierproeven kan een invloed op de endocriene parameters van de schildklier niet volledig worden uitgesloten tijdens een langdurige behandeling van meer dan een jaar met pantoprazol.

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 ongeveer 2-

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 11 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

3 mg/ml gemiddeld 2,5 uur na toediening bereikt, en deze waarden blijven constant na meervoudige toediening.

Er is geen verschil in farmacokinetische eigenschappen na enkelvoudige of herhaalde toediening. In het doseringsinterval van 10 tot 80 mg bleek de kinetiek van pantoprazol lineair na zowel orale als intraveneuze toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de AUC en de maximale serumconcentratie en dus ook niet op de biologische beschikbaarheid. Slechts de variabiliteit van de lag-tijd neemt toe bij gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

Pantoprazol is voor ongeveer 98 % aan plasma-eiwitten gebonden. Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg.

Biotransformatie

De stof wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd. De voornaamste metabole route is een demethylering door CYP2C19 gevolgd door een sulfaatconjugatie, een andere metabolisatie is een oxidatie door CYP3A4e route is een oxidering door CYP3A4.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 uur en de klaring is ongeveer 0,1 l/h/kg. Er zijn enkele gevallen gekend van personen met een vertraagde eliminatie. Omwille van de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp in de pariëtale cellen correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (inhibitie van de zuursecretie). Ongeveer 80 % van de metabolieten van pantoprazol wordt via de nieren uitgescheiden; het overige deel wordt geëxcreteerd met de faeces. De voornaamste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol, geconjugeerd met sulfaat. De halfwaardetijd van deze metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan deze van pantoprazol.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patienten met een beperkte nierfunctie (inclusief dialysepatienten). Zoals bij gezonde vrijwilligers is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Slechts kleine hoeveelheden pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de belangrijkste metaboliet een matig verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie daarom niet op.

Leverfunctiestoornis

Hoewel bij patienten met levercirrose (klasse A en B volgens Child) de halfwaardetijden tot 7-9 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 5-7 stegen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,5 ten opzichte van gezonde individuen.

Ouderen

Een lichte verhoging van de AUC en de C_{max} bij bejaarde vrijwilligers, in vergelijking met jongere personen, is eveneens klinisch niet relevant.

Slechte metaboliseerders Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19 enzyme (poor metabolisers). In deze individuen wordt het metabolisme van pantoprazol waarschijnlijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na toediening van eenmaal daags 40 mg pantoprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 6 maal hoger in de 'poor metabolisers' ten opzichte van individuen met een functioneel CYP2C19 enzyme ('extensive metabolisers'). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren ook met

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 12 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ongeveer 60% gestegen. Deze bevindingen hebben echter geen implicaties voor de dosering van pantoprazol.

Pediatrische patiënten

Bij het toedienen van een enkelvoudige orale dosis van 20 of 40 mg pantoprazol aan kinderen (5-16 jaar) correspondeerden de AUC en de C_{max} waarden met deze van volwassenen.

Bij het toedienen van een enkelvoudige i.v. dosis van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol aan kinderen (2-16 jaar) werd geen significante verband gevonden tussen de pantoprazol klaring en de leeftijd of het lichaamsgewicht. De AUC en het distributievolume zijn in overeenstemming met de gegevens vastgesteld bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies over farmacologie m.b.t. de veiligheid, toxiciteit na herhaalde doses en genotoxiciteit, onthullen geen specifiek gevaar voor de mens.

In de 2 jaar durende studies over carcinogeniciteit bij ratten werden neuro-endocriene neoplasma's gevonden. Bovendien werden in 1 studie squameuze celpapilloma's gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van gastrische carcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, werd nauwkeurig onderzocht en laat toe te besluiten dat het gaat om een secundaire reactie op de massief verhoogde gastrinewaarden in het serum die optreden bij de rat gedurende een chronische behandeling met hoge dosissen.

In de 2 jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (slechts in 1 studie met ratten) en bij vrouwelijke muizen. Dit werd geïnterpreteerd als zijnde een gevolg van de hoge metabolisatiesnelheid van pantoprazol in de lever.

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

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C_{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 peri-postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses bracht geen bijwerkingen aan het licht bij 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5 mg/kg in deze studie.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 13 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tabletkern:

Mannitol
 Crospovidon (type A, type B)
 Natriumcarbonaat
 Sorbitol (E420)
 Calciumstearaat

Omhulling:

Hypromellose
 Povidon (K25)
 Titaniumdioxide (E171)
 Ijzeroxide, geel (E172)
 Propyleenglycol
 Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer
 Natriumlaurylsulfaat
 Polysorbaat 80
 Macrogol 6000
 Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

HDPE fles:

Na de eerste opening van de fles moet het product binnen de 3 maanden worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
 Fles: de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Aluminium/PVC film en aluminium folie) in een kartonnen doosje.
 Verpakkingsgrootte: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 of 140 maagsapresistente tabletten.

HDPE fles met silicagel droogmiddel in een verzegelde PP afsluitdop.
 Verpakking van 250 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

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

PI_Text076503 1	- Updated:	Page 14 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE336865 – Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tabletten (blisterverpakking)

BE336874 – Pantoprazol Krka 40 mg maagsapresistente tabletten (fles)

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 21/12/2009

Datum van de laatste vernieuwing van de vergunning: 22/02/2018

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

10/2024