

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazole EG 40 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat:

40 mg pantoprazol (equivalent aan 45,1 mg pantoprazol natrium-sesquihydraat)

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke maagsapresistente tablet bevat 76,85 mg maltitol, 0,690 mg lecithine (afgeleid van sojaolie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

Gele, ovale tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Combinatietherapie met twee geschikte antibiotica voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* en de preventie van recidieven van peptische zweren bij patiënten met zweren veroorzaakt door *Helicobacter pylori*.
- duodenale zweren
- maagzweren
- matige en ernstige vormen van refluxoesofagitis
- langetermijnbehandeling van Zollinger-Ellisonsyndroom en andere stoornissen gepaard gaand met pathologische maagzuurhypersecretie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar

Refluxoesofagitis

Eén tablet Pantoprazole EG 40 mg per dag.

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

Volwassenen

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

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

- a) tweemaal daags één tablet Pantoprazole EG 40 mg
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline
+ tweemaal daags 500 mg claritromycine
- b) tweemaal daags één tablet Pantoprazole EG 40 mg
+ tweemaal daags 400-500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)
+ tweemaal daags 250-500 mg claritromycine
- c) tweemaal daags één tablet Pantoprazole EG 40 mg
+ 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 EG tablet 1 uur vóór de avondmaaltijd genomen te worden. De combinatietherapie wordt over het algemeen toegepast voor een periode van 7 dagen en kan worden verlengd met nog eens 7 dagen tot een maximale duur van 2 weken. Indien additionele behandeling met pantoprazol noodzakelijk is om genezing van de ulcera te verzekeren, dienen de behandelingschema's voor duodenum- of maagulcus te worden gevolgd.

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

Behandeling van maagulcus

Eén tablet Pantoprazole EG 40 mg per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantoprazole EG 40 mg per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons is op andere behandelingen. Een periode van 4 weken is gewoonlijk noodzakelijk voor de behandeling van maagulcus. Wanneer dit onvoldoende is, wordt meestal genezing verkregen binnen een additionele behandeling van 4 weken.

Behandeling van duodenumulcus

Eén tablet Pantoprazole EG 40 mg per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantoprazole EG 40 mg 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 EG 40 mg). Daarna kan de dosering, op geleide van maagzuurbepalingen, naar behoefte naar boven of beneden aangepast worden. Dosissen boven 80 mg per dag moeten worden verdeeld over twee giften per dag. Een tijdelijke verhoging van de dosering boven 160 mg pantoprazol is mogelijk, maar niet langer 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.

Specifieke populaties

Patiënten met 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 EG mag niet gebruikt worden in de combinatietherapie voor de eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen, daar tot op heden geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van een dergelijke combinatietherapie met Pantoprazole EG bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

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

Ouderen

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

Pediatische patiënten

Pantoprazole EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten mogen niet gekauwd of geplet worden en dienen één uur voor een maaltijd in hun geheel met wat water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

Pantoprazole EG 40 mg bevat sojalecithine en mag niet gebruikt worden door patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moeten de leverenzymwaarden regelmatig gecontroleerd worden gedurende de behandeling met pantoprazol, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling. Wanneer er een verhoging van de leverenzymwaarden optreedt, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Combinatietherapie

In het geval van combinatietherapie, dienen de samenvattingen van de productkenmerken van de respectievelijke geneesmiddelen in acht genomen te worden.

Gastrische maligniteit

Een symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van gastrische maligniteit maskeren en de diagnose vertragen. Bij aanwezigheid van elk alarmsymptoom (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, anemie of melaena) en wanneer verdenking bestaat van een maagulcus of een maagulcus aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten.

Verder onderzoek dient te worden overwogen als de symptomen ondanks adequate behandeling aanhouden.

Gelijktijdige toediening met HIV 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 het Zollinger-Ellison-syndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen die een langdurige behandeling vereisen, kan pantoprazol, zoals alle zuurremmende

geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij langdurig behandelde patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor gereduceerde vitamine B12-absorptie of indien bijhorende klinische symptomen worden waargenomen.

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 werd zelden gerapporteerd bij patiënten die gedurende ten minste 3 maanden, maar in de meeste gevallen gedurende 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmer (PPI) zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, die echter sluipend kunnen beginnen en over het hoofd gezien worden. 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 magnesiumsuppletie en het beëindigen van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of die protonpompremmers innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dienen beroepsopvolgers in de gezondheidszorg te overwegen de magnesiumspiegels te meten voor de start van de behandeling met een PPI en regelmatig tijdens de behandeling.

Botfracturen

Protonpompremmers, vooral indien gebruikt in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar), kunnen het risico op een heup-, pols- en wervelkolomfractuur licht verhogen, voornamelijk bij ouderen of bij aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers het totale risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging kan te wijten zijn aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen volgens de huidige klinische richtlijnen verzorgd te worden en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

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 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 Pantoprazole EG ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie farmacokinetiek

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol interferen met de absorptie van geneesmiddelen waarvan de gastrische pH een belangrijke bepalende factor is van de orale biobeschikbaarheid, zoals bijv. 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 pH-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.

Cumarineanticoagulantia (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 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 gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers de methotrexaatconcentraties bij sommige patiënten verhoogt. Daarom dient eventueel in situaties waar een hoge dosis methotrexaat gebruikt wordt, bijvoorbeeld 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, vertoonden geen klinisch significante interacties.

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

Resultaten van een reeks interactiestudies tonen 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 werden ook verricht door het gelijktijdig toedienen van pantoprazol met de desbetreffende antibiotica (clarithromycine, metronidazol, amoxicilline). Er werden geen klinisch relevante interacties gevonden.

Geneesmiddelen die CYP2C19 inhiberen of induceren:

Inhibitoren van CYP2C19 zoals fluvoxamine kunnen 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 die door deze enzymsystemen gemetaboliseerd worden verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van pantoprazol te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in de moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pantoprazol in moedermelk maar uitscheiding in humane moedermelk werd gerapporteerd. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient bij een beslissing over het voortzetten/stoppen van borstvoeding of over het voortzetten/stoppen van de behandeling met pantoprazol rekening gehouden te worden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met pantoprazol voor 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

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Indien van toepassing, mogen patiënten niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voor alle bijwerkingen gerapporteerd tijdens postmarketingervaring is het niet mogelijk één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen en daarom worden zij vermeld met een “niet bekend” frequentie.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en postmarketingervaring

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem/ orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelsel			Agranulocytose	Trombocytopenie; leukocytopenie;	

Samenvatting van de productkenmerken

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem/ orgaanklasse					
n-doeningen				pancytopenie	
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoeligheid (incl. anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselings stoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichts- veranderingen		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)
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoenin- gen			Zichtstoornissen/w azig zicht		
Maagdarmstel- sel- aandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak;			Microscopische colitis
Lever- en galaandoening en		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ-GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuidaand- oeningen		Rash/exantheem/er- upties; Pruritis	Urticaria; angio-oedeem		Stevens-Johnson- syndroom; syndroom van Lyell; erythema multiforme; Fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4), Geneesmiddelre- actie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstel		Heup-, pols- of	Artralgie,		Spierspasmen ⁽²⁾

Frequentie Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
sel- en bindweefsel- aandoeningen		wervelfractuur (zie rubriek 4.4)	myalgie		
Nier- en urine- aandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeni- ngen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningspla- ats-stoornissen		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 ten gevolge van een onbalans van elektrolyten

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gekende symptomen van overdosering bij de mens.

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

Aangezien pantoprazol extensief eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompinhibitoren
ATC-code: A02B C02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazole dat door specifieke blokkering ter hoogte van de protonpomp van de pariëtale cellen, de secretie van maagzuur inhibeert.

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm in de zure milieu van de pariëtale cellen waar het het H^+ / K^+ -ATPase-enzym, d.w.z. de finale fase van de productie van hydrochloorzuur in de maag, inhibeert. De remming is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. Bij de meeste patiënten verdwijnen de symptomen binnen twee weken. Zoals met andere protonpomp-inhibitoren en H_2 -receptorinhibitoren veroorzaakt een behandeling met pantoprazol een gereduceerde zuurtegraad in de maag en daardoor een verhoging van gastrine die proportioneel is met de reductie van de zuurtegraad. De stijging van gastrine is reversibel. Vermits pantoprazol zich aan het enzym distaal tegenover de receptoren van de cellen bindt, kan de substantie de hydrochloorzuursecretie inhiberen onafhankelijk van stimulatie door andere substanties (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect blijft hetzelfde zowel na orale en intraveneuze toediening van het product.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten in nuchtere toestand doet pantoprazol de gastrinewaarden stijgen. Bij een kortetermijnbehandeling wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Tijdens een langetermijnbehandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter alleen in geïsoleerde gevallen voor. Bijgevolg wordt tijdens een langetermijnbehandeling slechts in zeldzame gevallen een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene cellen (ECL) in de maag waargenomen (enkelvoudige tot adenomateuze hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd echter, in huidige studies dat de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden uitgesloten kan worden bij de mens.

Op basis van de resultaten van dierproeven kan een invloed van een langetermijnbehandeling met pantoprazol van meer dan één jaar op de endocriene parameters van de schildklier niet volledig worden uitgesloten.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pantoprazol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt reeds bereikt na een enkele orale dosis van 40 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van ongeveer 2-3 $\mu\text{g/mL}$ gemiddeld 2,5 uur na toediening bereikt, en deze waarden blijven constant na meervoudige toediening.

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

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

Distributie

De eiwitbinding van pantoprazol bedraagt ongeveer 98%. Het distributievolume bedraagt $\pm 0,15$ l/kg.

Biotransformatie

De stof wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 gevolgd door sulfaatconjugatie. Andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt $\pm 0,1$ l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp in de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met het veel langer durende effect (remming van de zuursecretie).

Renale eliminatie vertegenwoordigt de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80%) van de metabolieten van pantoprazol; het overige deel wordt uitgescheiden met de feces. De voornaamste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol, geconjugeerd met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Specifieke populaties

Trage metaboliseerders

Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym en wordt trage metaboliseerders genoemd. Waarschijnlijk wordt bij deze personen het metabolisme van pantoprazol hoofdzakelijk door CYP3A4 gekatalyseerd. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg pantoprazol was de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve ongeveer 6 maal hoger in trage metaboliseerders dan bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren verhoogd met ongeveer 60%. Deze bevindingen hebben geen implicaties op de dosering van pantoprazol.

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Ouderen

Ook de lichte stijging van de AUC en C_{\max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere vrijwilligers is klinisch niet relevant.

Pediatrische patiënten

Bij enkelvoudige orale toediening van dosissen van 20 mg of 40 mg pantoprazol aan kinderen in de leeftijd van 5-16 jaar waren de AUC en C_{\max} van dezelfde 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 overeenkomstig 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.

In de twee jaar durende studie over carcinogeniciteit bij ratten werden neuro-endocriene neoplasma's gevonden. Bovendien werden 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 maakt het mogelijk te concluderen dat het gaat om een secundaire reactie op de massief verhoogde gastrinewaarden in het serum, die optreden bij de rat tijdens een chronische behandeling met een hoge dosering.

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

Een lichte toename van neoplastische veranderingen van de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die de hoogste dosis (200 mg/kg) toegediend kregen. Het optreden van deze neoplasma's wordt geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de rattelever. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklieren 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 pediatrie 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. Onderzoeken leverden geen bewijzen voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

De mate waarin pantoprazol de placenta penetreert werd onderzocht bij de rat en bleek te verhogen naarmate de dracht vorderde. Bijgevolg is de pantoprazolconcentratie in de foetus kort voor de geboorte verhoogd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

maltitol (E 965)
crospovidon type B
natriumcarmellose
natriumcarbonaat (E 500)
calciumstearaat

Tabletomhulling

poly(vinylalcohol)

talk (E 553b)
titaniumdioxide (E 171)
macrogol 3350
soyalecithine (E 322)
ijzeroxide geel (E 172)
natriumcarbonaat (E 500)
methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
triethylcitraat (E 1505)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor Alu-Alu blisterverpakkingen: 5 jaar.

Voor HDPE-flessen: 5 jaar.

Na eerste opening van de fles dient het geneesmiddel binnen drie maanden te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-Alu blisterverpakkingen
HDPE-flessen met PP-sluiting en droogmiddel

Verpakkingsgrootten:

2 (starterspakket), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) maagsapresistente tabletten (blisterverpakkingen).

2 (starterspakket), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) maagsapresistente tabletten (HDPE-flessen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE321185 (blisterverpakking)
BE321194 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/08/2008

Datum van verlenging van de vergunning: 07/2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023

Datum van herziening van de tekst: 04/2023