

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Sandoz 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natriumsesquihydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke maagsapresistente tablet bevat 1 microgram van azokleurstof Ponceau 4R aluminium lak (E 124).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

Een gele, ovale omhulde tablet, ongeveer 8,9 x 4,6 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Symptomatische gastro-oesofageale-refluxziekte.
- Langetermijnbehandeling en preventie van relaps bij refluxoesofagitis.

Pantoprazol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- Preventie van gastroduodenale ulcera veroorzaakt door niet-selectieve niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) bij risicopatiënten die een continue behandeling met NSAID's nodig hebben (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Symptomatische gastro-oesofageale-refluxziekte

De aanbevolen orale dosering is één tablet Pantoprazol 20 mg per dag. Doorgaans worden de symptomen verlicht binnen 2-4 weken. Als dat niet volstaat, zullen de symptomen normaliter verdwijnen binnen nog eens 4 weken. Als de symptomen verlicht zijn, kunnen recidiverende symptomen worden gecontroleerd door inname volgens behoefte van 20 mg eenmaal per dag, waarbij u één tablet inneemt zo nodig. Een overschakeling op een continue behandeling kan worden overwogen als er geen bevredigende controle van de symptomen kan worden verkregen met een behandeling volgens behoefte.

Langetermijnbehandeling en preventie van relaps bij refluxoesofagitis

Voor een langetermijnbehandeling wordt een onderhoudsdosering van één tablet Pantoprazol 20 mg per dag aanbevolen. Die dosering kan worden verhoogd tot 40 mg pantoprazol per dag als er een relaps optreedt. Daarvoor bestaat er een tablet van Pantoprazol 40 mg. Na genezing van de relaps kan de dosis weer worden verlaagd tot een tablet pantoprazol van 20 mg.

Volwassenen

Preventie van gastroduodenale ulcera veroorzaakt door niet-selectieve niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) bij risicopatiënten die een continue behandeling met NSAID's vergen.

De aanbevolen orale dosis is één tablet Pantoprazol 20 mg per dag.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Een dagdosering van 20 mg pantoprazol mag niet worden overschreden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Bejaarde personen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere mensen (zie rubriek 5.2).

Pediatische patiënten

Pantoprazol Sandoz 20 mg wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, gezien de beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moeten de leverenzymen regelmatig worden gevolgd tijdens de behandeling met pantoprazol, vooral bij een langetermijngebruik. Als de leverenzymen stijgen, moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met NSAID's

Het gebruik van pantoprazol 20 mg ter preventie van gastroduodenale ulcera door niet-selectieve niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) moet worden beperkt tot patiënten die continu NSAID's moeten innemen en een verhoogd risico lopen op ontwikkeling van gastro-intestinale complicaties. Het risico kan worden geraamd op grond van individuele risicofactoren zoals hoge leeftijd (> 65 jaar), een voorgeschiedenis van maag- of duodenumulcus of een hoge maag-darmbloeding.

Maagkanker

Een symptomatische respons op pantoprazol kan de symptomen van maagkanker maskeren en de diagnose vertragen. In geval van een alarmsymptoom (bijv. significant onopzettelijk gewichtsverlies, herhaald braken, dysfagie, hematemese, anemie of melena) en als er een maagulcus is of wordt vermoed, moet maligniteit worden uitgesloten.

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

Gelijktijdige toediening met hiv-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met hiv-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure pH in de maag zoals atazanavir, door een significante vermindering van de biologische beschikbaarheid ervan (zie rubriek 4.5).

Invloed op de absorptie van vitamine B₁₂

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan pantoprazol de absorptie van vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) verminderen door hypo- of achloorhydrie. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met een verminderde lichaamsvoorraad of risicofactoren voor verminderde vitamine B₁₂-absorptie die een langetermijnbehandeling krijgen of als er respectieve klinische symptomen worden waargenomen.

Langetermijnbehandeling

Bij een langdurige behandeling, vooral bij een behandeling van meer dan 1 jaar, moeten de patiënten regelmatig worden gevolgd.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

De behandeling met Pantoprazol kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties die veroorzaakt worden door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter* of *C. difficile*. Zoals alle protonpompremmers (PPI's) zal Pantoprazol allicht het aantal verhogen van de bacteriën die normaal aanwezig zijn in het bovenste maag-darmkanaal.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie werd zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPIs) zoals pantoprazol gedurende minstens drie maanden en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Er kunnen ernstige verschijnselen van hypomagnesiëmie optreden zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire ritmestoornissen, maar het begin ervan kan sluipend zijn en ze kunnen over het hoofd worden gezien. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en de hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na toediening van magnesium en stopzetting van de protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting een langdurige behandeling zullen krijgen of die protonpompremmers innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (zoals diuretica), moeten gezondheidswerkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voor de start van de behandeling met de protonpompremmer en periodiek tijdens de behandeling.

Fracturen

Protonpompremmers, vooral bij gebruik in hoge dosering en gedurende lange tijd (> 1 jaar), kunnen het risico op heup-, pols- en wervelfractuur licht verhogen, overwegend bij ouderen of in geval van andere bekende risicofactoren. In observationele studies werd aangetoond dat protonpompremmers het totale risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Die toename zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die een risico lopen op osteoporose, moeten worden verzorgd conform de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden in verband gebracht met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral op gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inroepen en moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg 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 Pantoprazol Sandoz 20 mg 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.

Pantoprazol Sandoz bevat kleurstof en natrium

Dit middel bevat de azokleurstof Ponceau 4R aluminiumlak (E 124), dat allergische reacties kan veroorzaken.

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

Farmacokinetiek van geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie

Gezien de sterke en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol een interactie vertonen met de absorptie van andere geneesmiddelen waarbij de pH in de maag een belangrijke bepalende factor is voor de orale beschikbaarheid, bijv. sommige azolantimycotica zoals ketoconazol, itraconazol en posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

Hiv-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met hiv-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure pH in de maag zoals atazanavir, door een significante vermindering van de biologische beschikbaarheid ervan (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van hiv-proteaseremmers met een protonpompremmer als onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwlettende klinische controle (bv. virale belasting) aanbevolen. De dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet worden overschreden. De dosis van de hiv-proteaseremmer moet mogelijk worden aangepast.

Coumarineanticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of INR. Er zijn echter meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig PPI's en warfarine of fenprocoumon kregen toegediend. Een verhoogde INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloedingen en zelfs overlijden. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk in de gaten worden gehouden voor een verhoogde INR en protrombinetijd.

Methotrexaat

Concomiterend gebruik van methotrexaat in hoge dosering (bijv. 300 mg) en protonpompremmers verhoogt de methotrexaatspiegels bij sommige patiënten. Als methotrexaat in hoge dosering vereist is, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis, moet worden overwogen om pantoprazol tijdelijk stop te zetten.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt sterk in de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P450-enzymstelsel. De belangrijkste metabole weg is demethylering door CYP2C19. Een andere metabole weg is oxidatie door CYP3A4.

In interactiestudies met geneesmiddelen die ook door deze wegen worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine en een oraal anticonceptivum met levonorgestrel en ethinyloestradiol, zijn geen klinisch significante interacties waargenomen.

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

De resultaten van een aantal interactiestudies waren dat pantoprazol geen invloed heeft op het metabolisme van werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne en theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol), en niet interfereert met de door P-glycoproteïne gemedieerde absorptie van digoxine.

Er waren geen interacties met concomitant toegediende antacida.

Er zijn ook interactiestudies uitgevoerd waarin pantoprazol concomitant met de respectieve antibiotica (claritromycine, metronidazol, amoxicilline) werd toegediend. 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. Een verlaging van de dosis kan worden overwogen voor patiënten die langdurig behandeld worden met hoge doses pantoprazol of voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Enzyminductoren die een invloed hebben op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van PPI's die via 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

Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat pantoprazol in de melk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pantoprazol in de moedermelk, maar er is wel melding gemaakt van uitscheiding in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet daarom worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Pantoprazol Sandoz moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Pantoprazol Sandoz voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In dierstudies waren er geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

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

Pantoprazol Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen bijwerkingen optreden zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen (zie rubriek 4.8). Als dat het geval is, mogen de patiënten niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 5% van de patiënten zal naar verwachting medicamenteuze bijwerkingen vertonen.

De onderstaande tabel somt de bijwerkingen op die zijn gerapporteerd met pantoprazol, in volgorde van frequentie.

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

Van de bijwerkingen die tijdens de postmarketingervaring werden gerapporteerd, kan de frequentie niet worden bepaald en daarom worden ze ingedeeld in de frequentie categorie “niet bekend”.

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen van pantoprazol in klinische studies en de postmarketingervaring

Frequentie Systeem-/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Agranulocytose	Trombo- cytopenie, leukopenie, pancytopenie	
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoelig- heid (met inbegrip van anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en stijging van de lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsverand eringen		Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), hypocalciëmie ¹ ; hypokaliëmie ¹
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinatie, verwardheid (vooral bij gepredisponeerde patiënten en verergering van die symptomen als ze voordien al bestonden)
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Smaak- stoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Gezichts- stoornissen, wazig zicht		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree, nausea/braken, distensie en opzetting van het abdomen, constipatie, droge mond, pijn en last in de buik			Microscopische colitis
Lever- en		Verhoogde	Bilirubine		Hepatocellulair

galaandoeningen		leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	verhoogd		letsel, geelzucht, hepatocellulair falen
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash / exantheem / eruptie, jeuk	Urticaria, angio-oedeem		Stevens-Johnsonsyndroom, Lyellsyndroom, erythema multiforme, fotosensitiviteit, subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4); geneesmiddel-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Heup-, pols- of wervelfractuur (zie rubriek 4.4)	Gewrichtspijn, spierpijn		Spierspasmen ²
Nier- en urineweg-aandoeningen					Interstitiële nefritis (mogelijk uitmondend in nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur, perifere 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering bij de mens bekend.

Systemische blootstelling aan hoogstens 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten werd goed verdragen.

Aangezien pantoprazol sterk eiwitgebonden is, kan het niet vlot worden uitgedialyseerd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor storingen i.v.m. zuur, protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazolderivaat dat de secretie van zoutzuur in de maag remt door specifieke blokkade van de protonpomp van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt in het zure milieu van de pariëtale cellen omgezet tot zijn actieve vorm en remt dan het H⁺, K⁺-ATPase-enzym, het laatste stadium bij de productie van zoutzuur in de maag. De remming is dosisafhankelijk en betreft zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. De meeste patiënten vertonen binnen 2 weken geen symptomen meer. Net als met andere protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten verlaagt een behandeling met pantoprazol de zuurtegraad in de maag en verhoogt het zo de gastrinespiegel in verhouding tot de daling van de zuurtegraad. De stijging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol bindt aan het enzym distaal van de celreceptor, kan het de zoutzuursecretie remmen ongeacht stimulering door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is hetzelfde ongeacht of het product per os of intraveneus wordt gegeven.

Farmacodynamische effecten

De nuchtere gastrinespiegels stijgen onder pantoprazol. Bij een korte behandeling zal de gastrinespiegel meestal niet stijgen tot boven de bovenste limiet van de normaalwaarde. Tijdens een langetermijnbehandeling zullen de gastrinespiegels meestal verdubbelen. Slechts in geïsoleerde gevallen zal een excessieve stijging plaatsvinden. Een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene cellen (ECL) in de maag wordt dan ook alleen gezien in een minderheid van de gevallen tijdens een langetermijnbehandeling (gewone tot adenomatoïde hyperplasie). Volgens de studies die tot nog toe zijn uitgevoerd, en in tegenstelling tot wat werd gezien in dierstudies (zie rubriek 5.3), is bij de mens geen vorming van carcinoïdprecursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden 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.

Volgens de resultaten van dierstudies kan niet volledig worden uitgesloten dat een langetermijnbehandeling met pantoprazol van meer dan één jaar invloed kan hebben op endocriene parameters van de schildklier.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pantoprazol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt zelfs na één orale dosis van 20 mg. Maximumserumconcentraties van ongeveer 1 - 1,5 µg/ml worden gemiddeld ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening bereikt en die waarden blijven constant na herhaalde toediening. De farmacokinetiek verandert niet na eenmalige of herhaalde toediening. Bij toediening van een dosis van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair zowel na orale als na intraveneuze toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet was ongeveer 77%. Concomitante voedselinname had geen invloed op de AUC, de maximale serumconcentratie en dus de biologische beschikbaarheid. Alleen de variabiliteit van de lag-time zal toenemen bij concomitante voedselinname.

Distributie

De eiwitbinding van pantoprazol is ongeveer 98%. Het distributievolume is ongeveer 0,15 l/kg.

Biotransformatie

De stof wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole weg is demethylering door CYP2C19 en daarna conjugatie met sulfaat. Een andere metabole weg is oxidatie door CYP3A4.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur en de klaring ongeveer 0,1 l/uur/kg. Er waren enkele gevallen met een vertraagde eliminatie. Gezien de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp van de pariëtale cel correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (remming van zuursecretie).

De metabolieten van pantoprazol worden hoofdzakelijk (ongeveer voor 80%) uitgescheiden door de nieren, de rest wordt uitgescheiden in de feces. De belangrijkste metaboliet zowel in het serum als in de urine is demethylpantoprazol, dat geconjugueerd is met sulfaat. De halfwaardetijd van de hoofdmetaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Speciale populaties

Slechte metaboliseerders

Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym. Die worden zwakke metaboliseerders genoemd. Bij die individuen wordt het metabolisme van pantoprazol waarschijnlijk vooral gedragen door CYP3A4. Na toediening van één dosis pantoprazol 40 mg was de gemiddelde oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd ongeveer 6 keer hoger bij zwakke metaboliseerders dan bij proefpersonen met een functioneel CYP2C19-enzym (sterke metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties stegen met ongeveer 60%. Die bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van pantoprazol.

Nierinsufficiëntie

Een verlaging van de dosering wordt niet aanbevolen als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie (met inbegrip van dialysepatiënten). Net als bij gezonde proefpersonen is de halfwaardetijd van patiënten kort. Pantoprazol wordt slechts in zeer geringe mate gedialyseerd. De halfwaardetijd van de hoofdmetaboliet is wat langer (2-3 uur), maar de excretie verloopt toch snel en er treedt dus geen accumulatie op.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met levercirrose (Childklasse A en B) steeg de halfwaardetijd tot 3-6 uur en de AUC met factor 3-5, maar de maximale serumconcentratie steeg maar licht met factor 1,3 in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Bejaarde personen

De lichte stijging van de AUC en de C_{max} bij oudere vrijwilligers in vergelijking met jongere is evenmin klinisch relevant.

Pediatrische patiënten

Na toediening van eenmalige orale doses van 20 of 40 mg pantoprazol aan kinderen in de leeftijdsgroep van 5-16 jaar vielen de AUC en de C_{max} binnen het bereik van de overeenstemmende waarden bij volwassenen.

Na toediening van eenmalige i.v. doses van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol aan kinderen in de leeftijdsgroep van 2-16 jaar was er geen significant verband tussen de klaring van pantoprazol en de leeftijd of het gewicht. De AUC en het distributievolume strookten met gegevens 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 carcinogeniciteitsstudies van twee jaar bij ratten werden neuro-endocriene tumoren gevonden. In de voormaag van ratten werden tevens squameuze-celpapillomata gevonden. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolderivaten is zorgvuldig onderzocht en blijkt een secundaire reactie te zijn op de zeer sterk verhoogde serumgastrinespiegels die optreden bij ratten tijdens een chronische behandeling met hoge doseringen. In de studies van twee jaar bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten en wijfjesmuizen. Dat werd toegeschreven aan het sterke metabolisme van pantoprazol in de lever.

Bij de ratten die de hoogste dosering (200 mg/kg) kregen, werd een lichte toename van neoplastische veranderingen van de schildklier waargenomen. Het optreden van die neoplasmata hangt samen met de door pantoprazol veroorzaakte veranderingen van de afbraak van thyroxine in de lever van ratten. Aangezien de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden geen schadelijke effecten 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 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.

Er waren geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

De penetratie door de placenta is onderzocht bij ratten en bleek te stijgen naarmate de dracht vorderde. Daardoor is de concentratie van pantoprazol bij de foetus verhoogd kort na de geboorte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Calciumstearaat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Hyprolose (type EXF)
Watervrij natriumcarbonaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling:

Hypromellose
Geel ijzeroxide (E 172)
Macrogol 400
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)
Polysorbaat 80
Ponceau 4R aluminium lak (E 124)
Chinolinegeel aluminium lake (E 104)
Natriumlaurylsulfaat
Titaandioxide (E 171)
Tri-ethylcitraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6 maanden na eerste opening van de HDPE-fles

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/OPA/Al/ pvc blisterverpakking: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1, 140, 168 tabletten,

HDPE tablettencontainer met schroefdop van polypropyleen met een droogmiddel of een geïntegreerd droogmiddel: 14, 28, 56, 98, 100, 105, 250, 500 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Pantoprazol Sandoz 20 mg maagsapresistente tabletten (blisterverpakking) BE305575

Pantoprazol Sandoz 20 mg maagsapresistente tabletten (tablettencontainer): BE305584

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2007

Datum van laatste verlenging: 12 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2021

Goedkeuring: 08/2022