

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect: 38,425 mg maltitol en 0,345 mg lecithine (uit sojaolie) (zie rubriek 4.4).

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

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur, zuurreurgitatie) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg pantoprazol (één tablet) per dag.

Het kan nodig zijn om de tabletten gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van de symptomen te bereiken. Zodra volledige symptoomverlichting bereikt is, moet de behandeling stopgezet worden. De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren zonder een arts te raadplegen.

Als er geen symptoomverlichting wordt bereikt binnen 2 weken van continue behandeling, moet de patiënt geadviseerd worden om een arts te raadplegen.

Speciale populaties

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Pediatrische patiënten

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Wijze van toediening

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg maagsapresistente tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden, en moeten voor een maaltijd in hun geheel met vloeistof ingeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, lecithine (uit sojaolie) of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met atazanavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moet geadviseerd worden om een arts te raadplegen als:

- ze onbedoeld gewichtsverlies, anemie, een gastro-intestinale bloeding, dysfagie, aanhoudend braken of braken met bloed hebben, aangezien het geneesmiddel de symptomen kan verlichten en de diagnose van een ernstige aandoening kan vertragen. In deze gevallen moet maligniteit uitgesloten worden.
- ze vroeger een maagulcus of gastro-intestinale chirurgie hebben gehad.
- ze een continue symptomatische behandeling voor indigestie of brandend maagzuur krijgen gedurende minstens 4 weken.
- ze geelzucht, een leverfunctiestoornis of een leverziekte hebben.
- ze een andere ernstige ziekte hebben die hun algemeen welzijn aantast.
- ze ouder dan 55 jaar zijn en nieuwe of recent veranderde symptomen hebben.

Patiënten met langdurige, terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur moeten op regelmatige tijdstippen hun arts raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een vrij verkrijgbaar geneesmiddel tegen indigestie of brandend maagzuur gebruiken, moeten contact opnemen met hun apotheker of arts.

Patiënten mogen niet gelijktijdig een andere protonpompremmer of H₂-receptorantagonist gebruiken.

Patiënten moeten hun arts raadplegen voordat ze dit geneesmiddel innemen als ze een endoscopie of ureumademtest moeten ondergaan.

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te geven. Patiënten kunnen na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol symptomatische verlichting beginnen te ondervinden, maar het kan nodig zijn het geneesmiddel gedurende 7 dagen in te nemen om een volledige controle van het brandend maagzuur te bereiken. Patiënten mogen pantoprazol niet innemen als preventief geneesmiddel.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Een verminderde zuurgraad van de maag, als gevolg van welk middel dan ook (inclusief protonpompinhibitoren), verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in de gastro-intestinale tractus. Behandeling met zuurremmende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* of *Clostridium difficile*.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

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 Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

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

Dit geneesmiddel bevat maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pantoprazol kan de absorptie verminderen van werkzame bestanddelen waarvan de biologische beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH, bijvoorbeeld sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

Het is aangetoond dat gelijktijdige toediening van atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg met omeprazol (40 mg eenmaal daags) of atazanavir 400 mg met lansoprazol (60 mg enkelvoudige dosis) aan gezonde vrijwilligers resulteerden in een aanzienlijke vermindering van de biologische beschikbaarheid van atazanavir. De absorptie van atazanavir is pH-afhankelijk. Daarom mag pantoprazol niet gelijktijdig worden toegediend met atazanavir (zie rubriek 4.3). Hoewel er geen interacties zijn waargenomen in klinisch farmacokinetische studies bij gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, is in een aantal geïsoleerde gevallen in de post-marketing periode een verandering in INR-waarde waargenomen tijdens gelijktijdige toediening. Monitoring van de protrombinetijd/INR wordt daarom aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bijvoorbeeld fenprocoumon of warfarine), na initiatie, beëindigen of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

Er zijn meldingen van verhoogde methotrexaatspiegels bij gecombineerde behandeling van hoge dosis methotrexaat (bijvoorbeeld 300 mg) met protonpompremmers. Daarom moet bij situaties waar methotrexaat in hoge doses wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker of psoriasis, een tijdelijke onderbreking van pantoprazol worden overwogen.

Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzzymsysteem. Interactiestudies met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat toonden geen klinisch significante interacties.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Echter, een interactie van pantoprazol met andere stoffen die gemetaboliseerd worden met hetzelfde enzymstelsel kan niet worden uitgesloten.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. Preklinische studies toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pantoprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in de moedermelk aangetoond. Pantoprazol mag niet gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol in dierstudies (zie rubriek 5.3).

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

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Als patiënten deze bijwerkingen hebben, mogen zij geen voertuig besturen of machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Men kan verwachten dat ongeveer 5 % van de patiënten bijwerkingen zal ervaren. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, die allebei voorkomen bij ongeveer 1% van de patiënten.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn 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 niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	--------------------	----------	--------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem/orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinatie; Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals verergering van deze symptomen indien al aanwezig)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/braken; Abdominale distensie en opzwellings; Constipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ-GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepatocellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash/ exantheem/ eruptie; Pruritus	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Syndroom van Lyell; Erythema multiforme; Fotosensibiliteit

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	--------------------	----------	--------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

					Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Artralgie; Myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen					Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Doseringen tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten, werden goed verdragen. Aangezien pantoprazol sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuur-gerelateerde aandoeningen.
Protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van zoutzuur in de maag inhibeert door de protonpompen van de pariëtale cellen specifiek te blokkeren.

Pantoprazol wordt omgezet tot zijn actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, in het zure milieu in de pariëtale cellen waar het vervolgens het H^+/K^+ -ATPase-enzym remt (het laatste stadium van de productie van zoutzuur in de maag).

Deze inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. Bij de meeste patiënten verdwijnen de symptomen van brandend maagzuur en zure reflux binnen 1 week. Pantoprazol verlaagt de zuurgraad in de maag en hierdoor stijgt gastrine evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich distaal ten opzichte van de receptor bindt aan het enzym, kan het de

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

zoutzuursecretie remmen onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is hetzelfde ongeacht of het werkzame bestanddeel oraal of intraveneus wordt toegediend.

Pantoprazol doet de gastrinewaarden in nuchtere toestand toenemen. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Bij langdurige behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve stijging treedt echter alleen op in geïsoleerde gevallen. Als gevolg hiervan wordt bij langdurige behandeling in een klein aantal gevallen een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen (eenvoudige tot adenomateuze hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd, de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden niet waargenomen bij de mens.

Klinische werkzaamheid

In een retrospectieve analyse van 17 studies bij 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol in monotherapie, werden de symptomen die geassocieerd zijn met zure reflux, bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest na 2 weken minstens één keer een symptoom van zure reflux geregistreerd zijn. De diagnose van GORD in deze studies was gebaseerd op endoscopische evaluatie, met uitzondering van één studie waarin de inclusie van de patiënten gebaseerd was op de symptomatologie alleen.

In deze studies bedroeg het percentage patiënten die volledige verlichting van brandend maagzuur vertoonden, na 7 dagen tussen 54,0% en 80,6% in de pantoprazolgroep. Na 14 en 28 dagen werd volledige verlichting van brandend maagzuur bereikt bij respectievelijk 62,9% tot 88,6% en 68,1% tot 92,3% van de patiënten.

Voor de volledige verlichting van zure oprispingen werden gelijkaardige resultaten verkregen als voor brandend maagzuur. Na 7 dagen bedroeg het percentage patiënten die volledige verlichting van zure oprispingen vertoonden, tussen 61,5% en 84,4%, na 14 dagen tussen 67,7% en 90,4%, en na 28 dagen tussen 75,2% en 94,5%, respectievelijk.

Pantoprazol bleek consistent superieur te zijn ten opzichte van placebo en H₂-receptorantagonisten en non-inferieur ten opzichte van andere PPI's. De mate van symptoomverlichting van zure reflux was grotendeels onafhankelijk van het initiële stadium van GORD.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

De farmacokinetiek varieert niet na eenmalige of herhaalde toediening. In het dosisinterval van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair, zowel na orale als na intraveneuze toediening.

Absorptie

Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gemiddeld worden ongeveer 2,0 – 2,5 uur na toediening (t_{max}) van een eenmalige orale dosis van 20 mg de maximale serumconcentraties (C_{max}) van ongeveer 1–1,5 µg/ml bereikt, en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening. De gelijktijdige inname van voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid (AUC of C_{max}), maar verhoogde de variabiliteit van de lag-tijd (t_{lag}).

Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg en de plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 98%.

Biotransformatie

Pantoprazol wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

De klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/u/kg en de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 1 uur. Er waren enkele gevallen van personen met een vertraagde eliminatie. Omwille van de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen van de pariëtale cellen, is de eliminatiehalfwaardetijd niet gecorreleerd met de veel langere werkingsduur (remming van de zuursecretie).

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

Speciale populatiegroepen

Nierfunctiestoornissen

Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie (met inbegrip van patiënten die worden gedialyseerd, waardoor slechts verwaarloosbare hoeveelheden pantoprazol worden verwijderd). Net als bij gezonde personen is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Hoewel de belangrijkste metaboliet een langere halfwaardetijd (2-3 uur) heeft, is de excretie nog steeds snel en treedt er dus geen accumulatie op.

Leverfunctiestoornissen

Na toediening van pantoprazol aan patiënten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klassen A, B en C), namen de halfwaardetijden toe tot tussen 3 en 7 uur en de AUC waarden stegen met een factor 3-6, terwijl de C_{max} slechts licht verhoogd was met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde personen.

Ouderen

De lichte stijging van de AUC en de C_{max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere personen was niet klinisch relevant.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening en genotoxiciteit.

In 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten, werden neuro-endocriene neoplasma's gevonden. Bovendien werden in één studie plaveiselcelpapillomen gevonden in de voermaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, werd nauwgezet onderzocht en geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de sterk gestegen serumgastrinespiegels die optreden tijdens een chronische behandeling met hoge dosissen bij de rat.

In 2 jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (slechts in één studie bij ratten) en bij vrouwelijke muizen; dit werd geïnterpreteerd als het gevolg van de hoge metabole afbraak van pantoprazol in de lever.

In één 2 jaar durende studie werd een lichte toename van neoplastische veranderingen van de schildklier waargenomen in de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasma's wordt geassocieerd met de veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de ratten, die door pantoprazol geïnduceerd worden. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen schadelijke effecten op de schildklier verwacht.

In studies bij dieren (ratten) was de waargenomen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) voor embryotoxiciteit 5 mg/kg. Onderzoeken toonden geen bewijs van een verminderde fertiliteit of teratogene effecten. Bij de rat werd de penetratie in de placenta onderzocht; deze bleek toe te nemen bij gevorderde dracht. Daardoor is de concentratie pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toegenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maltitol (E965)
Crospovidon type B
Natriumcarmellose
Watervrij natriumcarbonaat
Calciumstearaat

Omhulling:

Poly(vinylalcohol)
Talk
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol 3350
Sojalecithine
Geel ijzeroxide (E 172)

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Watervrij natriumcarbonaat
 Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
 Natriumlaurylsulfaat
 Polysorbaat 80
 Triëthylcitraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Alu/Alu blisterverpakkingen: 5 jaar.
 HDPE flessen: 5 jaar.

Na eerste opening van de fles, het geneesmiddel binnen 3 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blisterverpakkingen met 7 of 14 maagsapresistente tabletten, of HDPE flessen met PP dop met droogmiddel met 7 of 14 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Nederlandse Service Apotheek Beheer B.V.
 De Weegschaal 14
 5215 MN 's-Hertogenbosch
 Nederland

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

RVG 114684

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Nederlandse Service Apotheek Beheer BV, 's-Hertogenbosch, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 114684	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

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

Datum van eerste vergunning: 26 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.4: 5 februari 2018

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2018	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------