

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium-sesquihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere maagsapresistente tablet bevat 38,425 mg maltitol, 0,345 mg lecithine (uit 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

Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur, zuurregurgitatie) 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 de tabletten gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van symptomen te bereiken. Wanneer volledige verlichting van symptomen is opgetreden, dient de behandeling gestopt te worden.

De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren zonder een arts te raadplegen.

Indien er geen symptoomverlichting optreedt binnen 2 weken van continue behandeling, dient de patiënt geadviseerd te worden een arts te raadplegen.

##### Speciale populaties

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen of bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.  
*Pediatrische patiënten*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### Wijze van toediening

Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden en dienen vóór een maaltijd in hun geheel met water ingenomen te worden.

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met HIV-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH, zoals atazanavir en nelfinavir, wordt niet aanbevolen vanwege de substantiële reductie van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De patiënten dient geadviseerd te worden hun arts te raadplegen als:

- ze onbedoeld gewichtsverlies, anemie, gastro-intestinale bloeding, dysfagie, aanhoudend braken of braken met bloed vertonen, aangezien pantoprazol symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen van een ernstige aandoening. In deze gevallen dient maligniteit uitgesloten te worden.
- ze eerder een maagzweer of gastro-intestinale chirurgie hebben gehad.
- ze een continue symptomatische behandeling van indigestie of brandend maagzuur ondergaan gedurende 4 of meer weken.
- ze geelzucht, leverfunctiestoornis of leverziekten hebben.
- ze enig andere ernstige ziekte hebben die het algemeen welzijn aantast.
- ze ouder zijn dan 55 jaar met nieuwe of recent gewijzigde symptomen.

Patiënten met lange-termijn terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts regelmatig te raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een vrij verkrijgbaar middel gebruiken tegen indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts of apotheker te informeren.

Patiënten dienen geen andere protonpompremmer of H<sub>2</sub>-antagonist tegelijkertijd in te nemen.

Patiënten die een endoscopie of een ureumademhalingstest zullen ondergaan, dienen hun arts te raadplegen alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

De patiënten dient geadviseerd te worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te brengen.

Patiënten kunnen voor het eerst symptomatische verlichting ervaren na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol, maar het kan nodig zijn het gedurende 7 dagen in te nemen om volledige maagzuurcontrole te bereiken.

Patiënten dienen pantoprazol niet in te nemen als preventief geneesmiddel.

#### Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Een verlaagde zuurgraad van de maag, ten gevolge van alle middelen – inclusief protonpompinhibitoren – verhoogt de tellingen van de bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het maag-darmstelsel.

Behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

infecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* of *Clostridium difficile*.

#### 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 Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 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 laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg ten minste 5 dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

#### De volgende aanvullende risico's worden relevant geacht voor langdurig gebruik:

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik (maximaal 4 weken) (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor aanvullende risico's van langdurig gebruik van het geneesmiddel, en de noodzaak van voorschrijven en regelmatige controles moet worden benadrukt.

#### Invloed op vitamine B12 absorptie

Vanwege hypo- of achloorhydrie kan pantoprazol, net als alle antacida, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met een verminderde lichaamsvoorraad of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie bij behandeling op lange termijn of als respectieve klinische symptomen worden waargenomen.

#### Botfractuur

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

#### Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gerapporteerd bij patiënten die gedurende ten minste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, maar deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd worden gezien. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en met hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-4

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (bijvoorbeeld diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

#### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat maltitol.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Sojaolie*

Dit geneesmiddel bevat sojaolie. Dit geneesmiddel niet gebruiken indien de patiënt allergisch is voor pinda's of soja (zie rubriek 4.3).

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 waarvan de farmacokinetische absorptie pH-afhankelijk is  
Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg kan de absorptie verminderen van werkzame bestanddelen waarvan de biologische beschikbaarheid pH-afhankelijk is (bijvoorbeeld ketoconazol).

#### HIV-protease remmers

Er geldt een contra-indicatie voor de gelijktijdige toediening van pantoprazol met HIV-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH, zoals atazanavir en nelfinavir, vanwege de substantiële reductie van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.3).

#### Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel in klinische farmacokinetische studies geen interactie werd vastgesteld tijdens de gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, werden enkele geïsoleerde gevallen van INR-veranderingen gemeld tijdens gelijktijdige behandeling in de post-marketing periode. Daarom is bij patiënten behandeld met coumarine anticoagulantia (bijvoorbeeld fenprocoumon of warfarine) controle van de protrombinetijd/INR aanbevolen na de start, de stopzetting of bij onregelmatig gebruik van pantoprazol.

#### Methotrexaat

Er werd gemeld dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijvoorbeeld 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten het gehalte aan methotrexaat kan doen verhogen. Daarom moet mogelijk een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen worden wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker of psoriasis.

#### Overige interactiestudies

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

Echter, een interactie van pantoprazol met andere stoffen die eveneens door hetzelfde enzymstelsel worden gemetaboliseerd kan niet worden uitgesloten.  
Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

#### Interferentie met laboratoriumtesten

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij enkele urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die pantoprazol gebruiken. Overweeg een alternatieve methode om positieve resultaten te bevestigen.

## **4.6 Vruchtbaarheid , zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

Pantoprazol/metabolieten zijn geïdentificeerd in moedermelk. Niet bekend is welk effect pantoprazol op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### 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**

Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 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 optreden (zie rubriek 4.8). Indien van toepassing, dienen patiënten niet te rijden of machines te gebruiken.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met pantoprazol.

In de volgende tabel worden de bijwerkingen gerangschikt volgens de MedDRA 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).  
Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

Frequentie Systeem Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornis- sen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichts- veranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesië mie; Hypocalciëmie <sup>(1)</sup> Hypokaliëmie <sup>(1)</sup>
Psychische stoornissen		Slaapstoornis- sen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties, Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien reeds aanwezig)
Zenuwstelselaan- doeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen/ wazig zien		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Fundusklierpoli- epen (goedaardig)	Diarree; Misselijkheid / braken; Abdominale distensie en opzwellings; Constipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ-GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepatocellulair falen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag/exantheem/eruptie; 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)
Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- en wervelkolomfracturen	Artralgie; Myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulo-interstiële nefritis (TIN) (mogelijk met nierfalen tot gevolg)
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		

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

#### 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](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

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: protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

#### Werkingsmechanisme

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

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, in de zure omgeving van de pariëtale cellen, waar het  $H^+/K^+$ -ATP-ase-enzym (verantwoordelijk voor de finale stap in de productie van maagzuur) inhibeert.

Deze inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. Bij de meeste patiënten wordt verlichting van brandend maagzuur en symptomen van zuurreflux binnen 1 week bereikt. Pantoprazol verlaagt de zuurgraad in de maag en verhoogt daardoor de gastrinespiegel evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich aan het enzym distaal t.o.v. de receptoren van de pariëtale cellen bindt, kan het de zuursecretie inhiberen onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect na orale of intraveneuze toediening van het werkzame bestanddeel is gelijk.

Pantoprazol doet de gastrinewaarden bij patiënten in nuchtere toestand toenemen. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Gedurende een langdurende behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter alleen in geïsoleerde gevallen voor. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, bij een langdurige behandeling, een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene cellen (ECL) in de maag waargenomen (enkelvoudige tot adenomateuze hyperplasie). Echter, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd, werd de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden, zoals die gevonden werden bij dierproeven (zie rubriek 5.3), niet waargenomen bij de mens.

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 5 dagen tot 2 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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een retrospectieve analyse van 17 studies in 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol in monotherapie, werden de symptomen geassocieerd met reflux van maagzuur, bv. brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest in 2 weken sprake zijn van

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-9

minstens 1 notering van een symptoom van zure reflux. De GORD-diagnose in deze studies was gebaseerd op endoscopische beoordeling, met de uitzondering van één studie waarin de inclusie van de patiënten gebaseerd was op uitsluitend symptomatologie.

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

Voor een volledige verlichting van zure oprispingen werden vergelijkbare resultaten verkregen als voor brandend maagzuur. Na 7 dagen ervaarden tussen 61,5% en 84,4% patiënten een volledige verlichting van zure oprispingen, na 14 dagen tussen 67,7% en 90,4% en na 28 dagen tussen 75,2% en 94,5%, respectievelijk.

Het werd consistent aangetoond dat pantoprazol superieur was aan placebo en H2RA en niet inferieur aan andere PPI. De mate van symptoomverlichting van zure reflux was grotendeels onafhankelijk van het initiële GORD-stadium.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### Absorptie

Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentraties ( $C_{max}$ ) van ongeveer 1-1,5 µg/ml ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening ( $t_{max}$ ) van een enkelvoudige dosis van 20 mg bereikt en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening.

Gelijktijdige inname van voedsel heeft 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 is 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. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen in de pariëtale cellen correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (inhibitie 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, geconjugerd met sulfaat. De halfwaardetijd van deze metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-10

### Specifieke populaties

#### Nierfunctiestoornis

Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een beperkte nierfunctie (incl. patiënten die worden gedialyseerd, waardoor verwaarloosbare hoeveelheden pantoprazol worden verwijderd). Net als bij gezonde personen blijft de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Hoewel de belangrijkste metaboliet een langere halfwaardetijd heeft (2-3 uur), is de excretie nog snel en treedt er dus geen accumulatie op.

#### Leverfunctiestoornis

Na toediening van pantoprazol aan patiënten met leverfunctiestoornis (klasse A, B en C volgens Child-Pugh) namen de halfwaardetijden toe tot 3 en 7 uur en de AUC-waarden met een factor 3-6, terwijl de Cmax slechts licht verhoogd was met een factor 1,3 in vergelijking met gezonde personen.

#### Ouderen

Een lichte verhoging van de AUC en de Cmax bij oudere vrijwilligers in vergelijking met jongere personen is klinisch niet relevant.

## **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 2 jaar durende carcinogeniteitsstudies bij ratten werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden in één studie schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van gastrische carcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, werd nauwkeurig onderzocht en geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de zeer sterk verhoogde gastrinewaarden in het serum die optreedt bij de rat gedurende een chronische behandeling met hoge dosissen.

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

Tijdens één 2 jaar durende studie werd bij de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg) een lichte toename van neoplastische veranderingen in de schildklier waargenomen. Het optreden van deze neoplasmata wordt geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de rattenlever. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (Cmax) 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-11

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 toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten. Penetratie van de placenta werd onderzocht bij ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Daardoor is de concentratie pantoprazol 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

#### Tablet omhulling

polyvinyl alcohol  
talk (E 553b)  
titaandioxide (E 171)  
macrogol 3350  
soja lecithine (E 322)  
geel ijzeroxide (E 172)  
natriumcarbonaat (E 500)  
methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)  
tri-ethylcitraat (E 1505)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Alu-Alu blisters: 60 maanden.  
HDPE flacons: 60 maanden.

Na opening van de flacon moet het geneesmiddel binnen 3 maanden gebruikt worden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-Alu blisters  
HDPE flacons met PP sluiting en droogmiddel

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Trekpleister Maagzuurtabletten Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten</b>	RVG 106998	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-12

**Verpakkingsgroottes:**

2 (startersverpakking), 7, 10, 14 maagsapresistente tabletten (blisterverpakkingen)

2 (startersverpakking), 7, 10, 14 maagsapresistente tabletten (HDPE flacons)

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven in de handel te worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Healthypharm B.V.  
van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 106998

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2010

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3 t/m 4.9, 5.1 t/m 5.3 en 6.1: 26 oktober 2023.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 09-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/100007	<b>Rev.</b> 15.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------