

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 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

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg, maagsapresistente tabletten 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	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

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

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

Wijze van toediening

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 20 mg maagsapersistenten tabletten mogen niet gekauwd of fijn gemaakt worden en dienen vóór een maaltijd in hun geheel met water ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, lecithine (uit sojaolie) 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 dienen geadviseerd te worden hun arts te raadplegen als:

- ze onbedoeld gewichtsverlies, anemie, een 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, een leverfunctiestoornis of leverziekten hebben.
- ze enig andere ernstige ziekte hebben die hun 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 H₂-antagonist tegelijkertijd in te nemen.

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

De patiënten dienen 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

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 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 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 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. Observatoire 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

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

Dit middel bevat sojaolie. Dit middel 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

Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 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 intragastische 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 protrombintijd/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 en 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,

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

fenytoïne, piroxicam, theofylline en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat.

Echter, een interactie van pantoprazol met andere stoffen die eveneens door ditzelfde 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. Maagzuurtabletten Pantoprazol SAM 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

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 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:

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

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 naar afnemende ernst.

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

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; Hypocalciëmie ⁽¹⁾ Hypokaliëmie ⁽¹⁾
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties; Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals verergering van deze symptomen indien al aanwezig)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Fundusklierpoliepen (goedaardig)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Abdominale distensie en opzwellings; Constipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging;

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

		(transaminasen, γ -GT)			Geelzucht; Hepato cellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag/ exantheem/ eruptie; Pruritus	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Syndroom van Lyell; Erythema multiforme; Fotosensibiliteit Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4); Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Heup-, pols- en wervelkolomfracturen	Artralgie; Myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (mogelijk met nierfalen tot gevolg)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		

⁽¹⁾ 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).

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.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

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 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 ten opzichte van 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 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 bij 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol in monotherapie, werden de symptomen geassocieerd met reflux van maagzuur, bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest in 2 weken sprake zijn van minstens 1 notering van een symptoom van zure reflux. De GORD-diagnose in

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

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 ervoeren 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 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 ervoeren 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 H₂-receptorantagonisten 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 het dosisbereik 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 worden 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 orale dosis van 20 mg bereikt en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening.

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 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, geconjugeerd met sulfaat. De halfwaardetijd van deze metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

Specifieke populaties

Nierfunctiestoornis

Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een beperkte nierfunctie (inclusief 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 C_{max} slechts licht verhoogd was met een factor 1,3 in vergelijking met gezonde personen.

Ouderen

Een lichte verhoging van de AUC en de C_{max} 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 carcinogeniciteitsstudies 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 nauwgezet 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 bij 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 (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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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

oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de pediatrie populatie. Een eerder peripostnataal 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 (E965)
Crosopovidon type B
Natriumcarmellose
Natriumcarbonaat
Calciumstearaat

Omhuiling:

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	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		1.3.1.1-12

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

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

Datum van eerste vergunning: 26 november 2014
Datum van laatste verlenging: 26 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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	Date: 09-2023	Authorisation	Disk: NB/130223	Rev. 10.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------