

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Sandoz 20 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke maagsapresistente tablet bevat 1 microgram *azo*-kleurstof Ponceau 4R aluminium karmijn (E124).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazol Sandoz 20 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor:

- Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen.
- Langdurige behandeling en ter voorkoming van recidieven van refluxoesofagitis.

Pantoprazol Sandoz 20 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) bij risicopatiënten bij wie continue behandeling met NSAIDs nodig is (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen

De aanbevolen orale dosering is 1 tablet Pantoprazol Sandoz 20 mg per dag. Symptoom verlichting wordt over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken. Wanneer dit niet volstaat, zal de symptoomverlichting gewoonlijk bereikt worden na nogmaals 4 weken behandeling. Wanneer symptoomverlichting bereikt is, kunnen terugkerende symptomen onder controle worden gehouden door het instellen van een “on-demand”-regime van eenmaal daags 20 mg, waarbij 1 tablet wordt ingenomen indien nodig. In geval symptomen met een “on-demand”-behandeling niet naar tevredenheid onder controle gehouden kunnen worden, zou omzetten naar continue therapie overwogen kunnen worden.

Langdurige behandeling en voorkomen van recidieven van reflux-oesofagitis

Voor langdurige behandeling wordt een onderhoudsdosering van 1 Pantoprazol Sandoz 20 mg tablet per dag aanbevolen. Wanneer een recidief optreedt, kan de dosering verhoogd worden naar 40 mg pantoprazol per dag. Pantoprazol Sandoz 40 mg tablet is beschikbaar voor deze behandeling. Na genezing van het recidief kan de dosering weer teruggebracht worden naar Pantoprazol Sandoz 20 mg tablet.

Volwassenen

Preventie van gastroduodenale ulcera veroorzaakt die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij risicopatiënten bij wie continue behandeling met NSAID's nodig is.

De aanbevolen orale dosering is 1 Pantoprazol Sandoz 20 mg tablet per dag.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dient de dosering van 20 mg pantoprazol per dag niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Bij oudere patiënten is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

De tabletten dienen niet gekauwd of fijn gemaakt te worden en dienen 1 uur vóór een maaltijd in hun geheel doorgeslikt te worden met wat water.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornissen

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

Gelijktijdige toediening met NSAIDs

Het gebruik van Pantoprazol Sandoz 20 mg als preventie van gastroduodenale ulcera, die geïnduceerd worden door niet-selectieve niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) moet beperkt worden tot patiënten bij wie chronische behandeling met NSAID's nodig is en die een verhoogd risico hebben om gastrointestinale complicaties te ontwikkelen. Het verhoogde risico moet beoordeeld worden aan de hand van individuele risicofactoren zoals bijvoorbeeld hoge leeftijd (>65 jaar), voorgeschiedenis van een maagulcus of duodenumulcus of bloedingen in het bovenste deel van de gastro-intestinale tractus.

Maligniteit van de maag

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

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

Gelijktijdige toediening met HIV protease-inhibitoren

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met HIV protease-inhibitoren waarvoor de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH zoals atazanavir en nelfinavir, vanwege significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

Invloed op vitamine B12 absorptie

Pantoprazol kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden in geval van een langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor gereduceerde vitamine B12 absorptie, wanneer zich bijhorende klinische symptomen manifesteren.

Langdurige behandeling

Bij een langdurige behandeling, in het bijzonder bij een behandelingsperiode van meer dan 1 jaar, dienen patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Behandeling met Pantoprazol Sandoz kan leiden tot een licht toegenomen risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter* of *C.difficile*. Pantoprazol kan naar verwachting, zoals alle protonpompinhibitoren (PPIs), de tellingen van bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het bovenste deel van het gastro-intestinale stelsel verhogen.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmer zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. 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.

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

Botfracturen

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen 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.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE):

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Pantoprazol Sandoz stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Pantoprazol Sandoz 20 mg ten minste 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.

Pantoprazol Sandoz bevat kleurstof en natrium.

Dit geneesmiddel bevat de *azo*-kleurstof Ponceau 4R aluminium karmijn (E124), die allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met pH-Afhankelijke Absorptie Farmacokinetiek

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol interfereren met de absorptie van andere geneesmiddelen waarvan de orale beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH, bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

HIV protease-inhibitoren

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met HIV protease-inhibitoren waarvoor de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH zoals atazanavir, vanwege significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van HIV protease-inhibitoren met protonpompinhibitoren onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische monitoring aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag dient niet te worden overschreden. Doses van de HIV protease-inhibitor moet mogelijk worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon heeft geen invloed gehad op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of INR. Echter, er zijn meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die PPI's en warfarine of fenprocoumon gelijktijdig kregen. Verhogingen in INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloeding en zelfs overlijden. Patiënten die worden behandeld met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten mogelijk worden gemonitord op toename in INR en protrombinetijd.

Methotrexaat

Er werd gemeld dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 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.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 en andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties.

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

Resultaten van een reeks interactiestudies toonden aan dat pantoprazol geen effect heeft op het metabolisme van actieve stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) en niet interfereert met p-glycoproteïne-gerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Interactiestudies zijn ook verricht met gelijktijdige toediening van pantoprazol met de desbetreffende antibiotica (claritromycine, metronidazol en amoxicilline). Er werden geen klinische relevante interacties gevonden.

Geneesmiddelen die CYP2C19 kunnen remmen of induceren

Inhibitoren van CYP2C19 zoals fluvoxamine kunnen de systemische blootstelling van pantoprazol verhogen. Een dosisreductie kan worden overwogen voor patiënten met langdurige behandeling met hoge doses pantoprazol, of met leverfunctiestoornissen.

Enzyminduceerders met een effect op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicin en Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan de plasmaconcentraties verlagen van PPI's die worden gemetaboliseerd via deze enzymstelsels.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een redelijke hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) geven geen indicatie voor malformatieve of feto/neonatale toxiciteit van pantoprazol.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van Pantoprazol Sandoz tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor de pasgeborene/kinderen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten met Pantoprazol Sandoz 20 mg behandeling gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Pantoprazol Sandoz 20 mg voor de vrouw.

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 van het vermogen om machines te bedienen

Pantoprazol Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer dit zich voordoet, dienen patiënten geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Voor alle bijwerkingen die gerapporteerd zijn tijdens post-marketing ervaring is het niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen en daarom worden zij genoemd met een “niet bekend” frequentie.

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	Thrombocytopenie; Leukopenie, Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4) Hypocalcaemie ¹ Hypokaliëmie ¹
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties Verwarring (vooral bij

Frequentie Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakverstorin- gen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichts- vermogen/wazig zien		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopi- sche colitis
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogd bilirubine		Hepatocellu- laire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash/ exantheem/ erupties; Pruritus	Urticaria; Angioedeem		Stevens- Johnson syndroom; Lyell syn- droom; Erythema multiforme; Fotosensiti- viteit; Subacute cutane lupus erythemato- sus (zie rubriek 4.4). Geneesmiddelre actie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS);
Skeletspierstelsel		Heup-, pols- en	Arthralgie;		Spierspas-

Frequentie Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
en bindweefsel- aandoeningen		wervelkolom- fracturen (zie rubriek 4.4)	Myalgie		men ²
Nier- en urineweg- aandoeningen					Interstitieel nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaamstempe- ratuur; perifeer oedeem		

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

² Spierspasmen veroorzaakt door verstoring in de electro-lyten

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering bij de mens zijn niet bekend.

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

Omdat pantoprazol zeer sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur remt door specifieke blokkering van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het H⁺/K⁺-ATP-ase-enzym inhibeert, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag. De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Zoals bij andere

protonpompinhibitoren en H₂-receptorantagonisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en daardoor een verhoogde gastrinespiegel evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol distaal van het receptorniveau bindt, kan het de maagzuursecretie remmen onafhankelijk van de soort stimulus door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Pantoprazol heeft na orale en intraveneuze toediening een gelijk effect.

Farmacodynamische effecten

Pantoprazol doet de gastrinewaarden bij patiënten in nuchtere toestand toenemen. Tijdens kortdurend gebruik zullen de waarden in de meeste gevallen niet boven de normale bovengrens uitkomen. Wanneer er langdurige behandeling plaatsvindt, verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename treedt echter alleen op in zeer zeldzame gevallen. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, tijdens een langdurige behandeling, een geringe tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag gezien (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd echter, op basis van de huidige studies, het ontstaan van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinomen bij de mens niet vastgesteld.

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.

Invloed van een langdurige behandeling met pantoprazol, die langer dan één jaar duurt, op de endocriene parameters van de schildklier kan niet volledig worden uitgesloten gezien de resultaten uit dierexperimenten.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Pantoprazol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt reeds bereikt na een enkele orale dosis van 20 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van 1-1,5 µg/ml ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening bereikt, en deze waarden blijven constant na meervoudige toediening. Er is geen verschil in farmacokinetische eigenschappen na enkelvoudige of herhaalde toediening. In het doseringsinterval van 10 tot 80 mg bleek de kinetiek van pantoprazol lineair na zowel orale als intraveneuze toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de AUC en de maximale serumconcentratie en dus ook niet op de biologische beschikbaarheid. Slechts de variabiliteit van de lag-tijd neemt toe bij gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt ± 0,1 l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de

protonpomp in de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met het veel langer durende effect (remming van de zuursecretie).

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

Speciale populaties

Trage metaboliseerders

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

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornissen

Hoewel bij patiënten met levercirrose (klasse A en B volgens Child) de halfwaardetijden tot 3-6 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 3-5 stegen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde individuen.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Bij enkelvoudige orale toediening van dosissen van 20 mg of 40 mg pantoprazol aan kinderen in de leeftijd van 5-16 jaar, waren de AUC en C_{max} van dezelfde grootte orde als de corresponderende waarden bij volwassenen.

Bij enkelvoudige i.v. toediening van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol bij kinderen in de leeftijd van 2-16 jaar was er geen significante associatie tussen de pantoprazolklaring en leeftijd of gewicht. De AUC en het verdelingsvolume waren overeenkomstig de data bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens gebaseerd op conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde doses en genotoxiciteit, wijzen niet op specifiek gevaar voor de mens.

In een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten, werden neuroendocriene neoplasmata gevonden. Daarnaast werden schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen is zorgvuldig onderzocht en leidt tot de conclusie dat het een secundaire reactie is op de fors verhoogde serum gastrinwaarden die in de rat optreden tijdens chronische behandeling met een hoge dosering. In de twee jaar durende studie bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren gevonden bij ratten

en bij vrouwelijke muizen, dat werd geïnterpreteerd als resultaat van de hoge metabolisatiesnelheid van pantoprazol in de lever.

Een lichte toename van de neoplastische veranderingen in de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die werden behandeld met de hoogste dosering (200mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata is geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Daar de therapeutische dosering 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 oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de pediatrische populatie. Een eerder peri-postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses bracht geen bijwerkingen aan het licht bij 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5 mg/kg in deze studie. Onderzoeken toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten

Onderzoek leverde geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Het passeren van de placenta is onderzocht in ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Als gevolg hiervan neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

calciumstearaat
microkristallijne cellulose
crospovidon (type A)
hydroxypropylcellulose (type EXF)
watervrij natriumcarbonaat
watervrij colloïdaal silicium.

Omhuiling:

hypromellose
ijzeroxide geel (E172)
macrogol 400
methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
polysorbaat 80
Ponceau 4R aluminium karmijn (E124)
chinoline geel aluminium karmijn (E104)
natriumlaurylsulfaat
titaniumdioxide (E171)
triethylcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE pot: 6 maanden na eerste opening

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

HDPE pot met polypropyleen draaidop en een droogmiddel erin of geïntegreerd droogmiddel: 14, 28, 56, 98, 100, 105, 250, 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 33657

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2007

Datum van laatste verlenging: 15 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5; 6 januari 2022