

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol Sandoz 40 mg, maagsapresistente tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 40 mg pantoprazol (als natriumsesquihydraat).

### Hulpstof met bekend effect:

Elke maagsapresistente tablet bevat 2 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 11,7 x 6,0 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Pantoprazol Sandoz 40 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor:

- refluxoesofagitis.

Pantoprazol Sandoz 40 mg is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- in combinatie met geschikte antibiotica voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij patiënten met *H. pylori* geassocieerde ulcera.
- maag- en duodenumulcus.
- Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder*

#### Refluxoesofagitis

Eén tablet Pantoprazol Sandoz 40 mg per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantoprazol Sandoz 40 mg per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons is op andere behandelingen. Voor de behandeling van refluxoesofagitis is meestal een behandelingsduur van 4 weken vereist. Indien dit niet voldoende is, zal genezing meestal binnen de volgende 4 weken bereikt worden.

*Volwassenen*

Eradicatie van *H. pylori* in combinatie met twee geschikte antibiotica

Bij *H. pylori* positieve patiënten met maag- of darmulcera, dient eradicatie van de bacterie te worden verkregen met een combinatietherapie. Men dient de officiële lokale richtlijnen (bv. nationale aanbevelingen) met betrekking tot bacteriële resistentie en het geschikte gebruik en voorschrijven van antibacteriële stoffen in overweging te nemen.

Voor de eradicatie van *H. pylori* kunnen, afhankelijk van het resistentiepatroon, de volgende combinaties worden aangeraden:

- a) tweemaal daags één tablet Pantoprazol Sandoz 40 mg  
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline  
+ tweemaal daags 500 mg claritromycine
- b) tweemaal daags één tablet Pantoprazol Sandoz 40 mg  
+ tweemaal daags 400-500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)  
+ tweemaal daags 250-500 mg claritromycine
- c) tweemaal daags één tablet Pantoprazol Sandoz 40 mg  
+ tweemaal daags 1000 mg amoxicilline  
+ tweemaal daags 400-500 mg metronidazol (of 500 mg tinidazol)

Bij de combinatietherapie voor de eradicatie van de *H. pylori* infectie dient de tweede Pantoprazol Sandoz 40 mg tablet 1 uur vóór de avondmaaltijd genomen te worden. De combinatietherapie wordt over het algemeen toegepast voor een periode van 7 dagen en kan worden verlengd met nog eens 7 dagen tot een maximale duur van 2 weken. Indien additionele behandeling met pantoprazol noodzakelijk is om genezing van de ulcera te verzekeren, dienen de behandelingschema's voor duodenum- of maagulcus te worden gevolgd.

Indien combinatietherapie geen optie is, bv. de patiënt is *H. pylori* negatief, gelden de volgende doseringsaanbevelingen voor Pantoprazol Sandoz 40 mg monotherapie:

#### Behandeling van maagulcus

Eén tablet Pantoprazol Sandoz 40 mg per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantoprazol Sandoz 40 mg per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons is op andere behandelingen. Een periode van 4 weken is gewoonlijk noodzakelijk voor de behandeling van maagulcus. Wanneer dit onvoldoende is, wordt meestal genezing verkregen binnen een additionele behandeling van 4 weken.

#### Behandeling van duodenumulcus

Eén tablet Pantoprazol Sandoz 40 mg per dag. In individuele gevallen kan de dosering worden verdubbeld (verhoging naar 2 tabletten Pantoprazol Sandoz 40 mg per dag), in het bijzonder wanneer er geen respons is op andere behandelingen. Een duodenumulcus geneest doorgaans binnen 2 weken. Indien een periode van 2 weken onvoldoende is, wordt genezing in bijna alle gevallen verkregen binnen een additionele periode van 2 weken.

#### Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie

Voor de langdurige behandeling van Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen die gepaard gaan met pathologische hypersecretie, dienen patiënten hun behandeling te starten met een dagelijkse dosis van 80 mg (2 tabletten Pantoprazol Sandoz 40 mg). Daarna kan de dosering, op geleide van maagzuurbepalingen, naar behoefte naar boven of beneden aangepast worden. Dosissen boven 80 mg per dag moeten worden verdeeld over twee giften per dag. Een tijdelijke verhoging van de dosering boven 160 mg pantoprazol is mogelijk, maar niet langer dan nodig is om een adequate zuurcontrole te bereiken.

De behandelingsduur van Zollinger-Ellison-syndroom en andere aandoeningen met pathologische hypersecretie is niet gelimiteerd en dient aangepast te worden aan de klinische behoefte.

### Speciale populaties

#### *Leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag een dagelijkse dosis van 20 mg pantoprazol (1 tablet van 20 mg pantoprazol) niet overschreden worden. Pantoprazol Sandoz 40 mg mag niet gebruikt worden in de combinatietherapie voor de eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen, daar tot op heden geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van een dergelijke combinatietherapie met Pantoprazol Sandoz 40 mg bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig. Pantoprazol Sandoz 40 mg mag niet gebruikt worden in de combinatietherapie voor eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met nierfunctiestoornissen, omdat op dit moment geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van Pantoprazol Sandoz 40 mg in de combinatietherapie bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

Pantoprazol Sandoz 40 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 fijngemaakt 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).

#### Combinatietherapie

In het geval van combinatietherapie dienen de samenvattingen van de kenmerken van de desbetreffende producten in acht te worden genomen.

#### 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 (b.v. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer een maagulcus wordt verdacht of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten.

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

#### 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

Bij patiënten met Zollinger-Ellison-syndroom en andere pathologische hypersecretore aandoeningen die langdurige behandeling behoeven, kan pantoprazol, net als alle andere zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee dient rekening gehouden te worden in geval van langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie of wanneer zich bijbehorende 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, 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 (bv. 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. 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.

#### 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 40 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 ook 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 Sandoz.

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 pasgeborenen/kinderen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten met Pantoprazol Sandoz 40 mg behandeling gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Pantoprazol Sandoz 40 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

<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Systeem/ Orgaanklasse</b>					
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>			Agranulocytose	Thrombo- cytopenie; Leukopenie, Pancytopenie	
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichts- veranderingen		Hyponatrië- mie Hypomagne- siëmie (zie rubriek 4.4) Hypocalca- emie <sup>1</sup> Hypokalia- emie <sup>1</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>		Slaapstoornis- sen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
<b>Zenuwstelsel-</b>		Hoofdpijn;	Smaakverstoringen		Paresthesie

<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Systeem/ Orgaanklasse</b>					
<b>aandoeningen</b>		Duizeligheid			
<b>Oogaandoeningen</b>			Stoornissen van het gezichtsvermogen/ wazig zien		
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Opgezette buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
<b>Lever- en gal- aandoeningen</b>		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, $\gamma$ -GT)	Verhoogd bilirubine		Hepatozellulaire schade, geelzucht, leverfalen
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Rash/ exantheem/ erupties; Pruritus	Urticaria; Angioedeem		Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom; Erythema multiforme; Fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4) Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS);.
<b>Skeletspierstelsel en bindweefsel- aandoeningen</b>		Heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Spierspasmen <sup>2</sup>
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>					Interstitieel nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
<b>Voortplantings-</b>			Gynaecomastie		



<b>Frequentie</b>					
<b>Systeem/ Orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>stelsel- en borstaandoenin- gen</b>					
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>		Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn	Verhoogde lichaamstempera- tuur; perifeer oedeem		

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

<sup>2</sup> 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen symptomen van overdosering bij de mens 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 een 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 zuurgerelateerde 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 H<sub>2</sub>-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 40 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van ongeveer 2-3 µg/ml gemiddeld 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 7-9 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 5-7 stegen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,5 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. 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

6 maanden na eerste opening van de HDPE-fles

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Al/OPA/Al/PVC 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 of geïntegreerd droogmiddel erin: 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 33658

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

23 november 2007 / 15 mei 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5; 6 januari 2022.