SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantoprazol CF 20 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat:
20 mg pantoprazol (overeenkomend met 22,6 mg pantoprazolnatriumsesquihydraat)

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke 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.

Een gele, ovale tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Voor de behandeling van milde reflux ziekte en verwante symptomen (zoals zuurbranden, zuuroprispingen en pijn bij het slikken).
- Voor langdurige behandeling en voorkoming van recidive bij reflux oesofagitis.
- Preventie van ulcus duodeni en ulcus ventriculi die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïde ontstekingsremmende middelen (NSAID's) bij risicopatiënten die een continue NSAID-behandeling behoeven (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder

Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen
De aanbevolen dosering is 1 tablet Pantoprazol CF 20 mg per dag.

Symptoomverlichting wordt over het algemeen binnen 2 – 4 weken bereikt. 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, 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 de langdurige behandeling wordt een onderhoudsdosering van één tablet Pantoprazol CF 20 mg aanbevolen, verhoogd tot 40 mg pantoprazol per dag in het geval van een terugval. Na genezing van het recidief kan de dosering weer verminderd worden tot 20 mg pantoprazol.

Volwassenen

Preventie van ulcus ventriculi en ulcus duodeni die geïnduceerd kan worden door niet-selectieve niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) bij risicopatiënten die een continue NSAID behandeling behoeven.
De aanbevolen orale dosis is één tablet Pantoprazol CF 20 mg per dag.

Speciale populaties

Patiënten met leverfunctiestoornissen:
Een dagelijkse dosering van 20 mg pantoprazol mag niet overschreden worden bij patiënten met ernstige gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornissen:
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Ouderen:
Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie:
Pantoprazol CF 20 mg dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er slechts beperkte gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid voor deze leeftijdscategorie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening:

Oraal gebruik
De tabletten dienen niet gekauwd of fijngemaakt te worden en dienen 1 uur vóór een maaltijd in zijn geheel doorgeslikt te worden met wat water.

4.3 Contra-indicaties

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

Pantoprazol CF 20 mg bevat sojalecithine en mag niet worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

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 NSAID's
Het gebruik van Pantoprazol CF 20 mg als preventie van gastroduodenale ulcera, die geïnduceerd worden door niet-selectieve niet-steroïdale 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 gastro-intestinale 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.

Maagmaligniteit
Symptomatische reactie op pantoprazol kunnen de symptomen van maagmaligniteit maskeren en kan de diagnose vertragen. Bij aanwezigheid van elk alarmsymptoom (bijvoorbeeld 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 ondanks adequate behandeling aanhouden.

Gelijktijdige toediening met HIV-proteaseremmers
Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt afgeraden met HIV-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van zure pH in de maag zoals atazanavir, vanwege aanzienlijke vermindering van de 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, of 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 kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals Salmonella en Campylobacter of C. difficile.

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 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.

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. Observationele 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 CF stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremeer 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 Pantoprazol CF 20 mg ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat maltitol.
Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

HIV-protease remmers
Gelijktijdige toediening van pantoprazol met HIV-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van zure pH in de maag zoals atazanavir wordt niet aanbevolen vanwege een substantiële verlaging van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van HIV proteaseremmers met een protonpompinhibitor onvermijdelijk is, wordt nauwkeurige klinische controle (bijvoorbeeld virus load) aanbevolen. Een pantoprazol doses van 20 mg per dag moet niet worden overschrijden. Dosering van de HIV proteaseremmer moet worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)
Gelijktijdige toediening van pantoprazol met warfarine of fenprocoumon heeft geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine, fenprocoumon of INR. Echter, er zijn toegenomen INR en protrombine tijden gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig PPIs en warfarine of fenprocoumon kregen. Toenames in INR en protrombinetijd kunnen lijden tot abnormale bloedingen en zelf lijden tot de dood. Patiënten die behandeld worden met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon moeten gemonitord worden voor de toename van INR en protrombine tijd.

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

Andere interactiestudies
Pantoprazol wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymsysteem. 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 bestanddelen die worden gemetaboliseerd met hetzelfde enzymsysteem, 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-glycoproteïnegerelateerde 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 remmen of induceren
Remmers van CYP2C19, zoals fluvoxamine, kunnen de systematische blootstelling van pantoprazol verhogen. Een verlaging van de dosis moet worden overwogen bij patiënten die langdurig behandeld worden met hoge doses pantoprazol of bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Enzyminductoren die van invloed zijn op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van PPI's die worden gemetaboliseerd door deze enzymsystemen verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen de 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) wijzen niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van pantoprazol. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van pantoprazol tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding
Dierstudies hebben uitscheiding van pantoprazol in de moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pantoprazol in de moedermelk, maar excretie in de moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen van de behandeling met pantoprazol gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met pantoprazol voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Er was 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 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Als patiënten deze bijwerkingen hebben, mogen zij geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Men kan verwachten dat ongeveer 5 % van de patiënten bijwerkingen zal ervaren.

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

Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

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 volgens afnemende ernst.

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

Frequentie / Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
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 (zie rubriek 4.4); Hypocalciëmie(1); Hypokaliëmie(1)
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties, Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergeringen van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)

Frequentie / Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen/wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree, Misselijkheid/braken, Opgezette buik en opgeblazen gevoel, Obstipatie, Droge mond, Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ-GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade, Geelzucht, Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash/exanthеem/erupties, Pruritis	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson Syndroom, Lyell Syndroom, Erythema multiforme, Fotosensitiviteit, Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4) Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- en wervelkolom fracturen (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasmen (2)
Nier- en					Tubulo-

Frequentie / Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
urinewegaandoeningen					interstitiële nefritis (TIN) (met eventuele progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynecomastie		
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)
(2) Spierspasmen ten gevolge van elektrolytstoornis

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

Er zijn geen bekende symptomen van overdosering bij de mens.
Systemische blootstelling tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten, werd goed verdragen.
Aangezien pantoprazol sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.
In geval van overdosering met klinische tekenen van intoxicatie, kunnen er, naast een symptomatische en ondersteunende behandeling, geen specifieke therapeutische aanbevelingen gegeven worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremmers,

ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

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

Pantoprazol wordt in zijn actieve vorm omgezet in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het het H+/K+-ATPase enzym remt, d.w.z. het laatste stadium van de productie van zoutzuur in de maag. De remming is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel basale als gestimuleerde zuursecretie. Bij de meeste patiënten wordt symptoomvrijheid bereikt binnen 2 weken. Net als met andere protonpompremmers en H2-receptorremmers veroorzaakt behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en daardoor een toename van gastrine die proportioneel is met de aciditeitsvermindering. De toename van gastrine is omkeerbaar. Omdat pantoprazol distaal van het celreceptorniveau aan het enzym bindt, kan het de maagzuursecretie beïnvloeden onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine en gastrine). Het effect is onafhankelijk van de toedieningsroute (oraal of intraveneus).

Farmacodynamische effecten
De nuchtere gastrinewaarden nemen toe tijdens pantoprazolgebruik. Bij kortdurend gebruik stijgen ze in de meeste gevallen niet tot boven de normale bovengrens. Tijdens langdurige behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter slechts in geïsoleerde gevallen voor. Daardoor wordt een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag in een minderheid van de gevallen gezien tijdens langdurige behandeling (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), kan het ontstaan van een voorloper van een carnicoom (atypische hyperplasie) en maagcarcinomen in de mens niet worden vastgesteld.

Een invloed op de endocriene parameters van de schildklier door behandeling met pantoprazol gedurende langer dan een jaar kan niet geheel uitgesloten worden gezien de resultaten van dierstudies.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 ongeveer 1-1,5 µg/ml gemiddeld 2 tot 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 Cmax 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 Cmax 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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

In een twee jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten zijn neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien zijn in één onderzoek schubachtige celpapillomas gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van gastrische carcinoïden door gesubstitueerde benzimidazoles is zorgvuldig onderzocht, en daaruit werd geconcludeerd dat het een secundaire reactie is op de enorm verhoogde gastrinespiegels in het serum die tijdens chronische behandeling met hoge doseringen bij ratten optreden.

In de twee jaar durende knaagdieronderzoeken is een toegenomen aantal levertumoren gezien bij ratten en bij vrouwelijke muizen; dit werd opgevat als een gevolg van de hoge metabole afbraak van pantoprazol in de lever.

Een lichte toename van neoplastische veranderingen van de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata wordt in verband gebracht met door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Omdat de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (Cmax) van ongeveer dubbel de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het eind van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar voor alle groepen en was het lichaamsgewicht ook geneigd zich te herstellen na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De toegenomen mortaliteit is alleen gemeld bij rattenjongen vóór het spenen (tot 21 dagen oud), wat naar schatting overeenkomt met baby's tot 2 jaar oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de 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 lieten geen bewijs zien voor verstoorde fertiliteit of teratogene effecten.

Penetratie van de placenta werd onderzocht bij ratten en bleek toe te nemen met toenemende dracht. Als gevolg daarvan nemen kort voor de geboorte de concentratie van pantoprazol in de foetus toe.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
maltitol (E 965)
crospovidon type B
natriumcarmellose
natriumcarbonaat (E 500)
calciumstearaat

Tablet omhulling
polyvinylalcohol
talk (E 553b)
titaandioxide (E 171)
macrogol 3350
sojalecithine (E 322)
geel ijzeroxide (E 172)
natriumcarbonaat (E 500)
methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
tri-ethylcitraat (E 1505)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Alu-Alu blisters: 5 jaren.
HDPE flacons: 5 jaren.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-Alu blisters
HDPE flacons met PP sluiting en droogmiddel

Verpakkingsgroottes:
2 (startersverpakking), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50 (50= ziekenhuisverpakking), 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) maagsapresistente tabletten (blister verpakkingen)

2 (startersverpakking), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) maagsapresistente tabletten (HDPE flacons)

Niet alle verpakkingsgrootten hoeven in de handel te worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 34884

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2007
Datum van laatste verlenging: 20 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Datum van laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3: 5 april 2023