

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pantoprazol Sandoz OTC 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 van de *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 OTC 20 mg is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van refluxsymptomen (zoals brandend maagzuur, zuurregurgitatie) bij volwassenen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 20 mg pantoprazol (1 tablet) per dag.

Het kan nodig zijn de tabletten gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van symptomen te bereiken. Wanneer volledige verlichting van symptomen is opgetreden, dient de behandeling gestopt te worden.

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

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

#### Speciale patiëntengroepen

Dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen of patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

#### Pediatrische patiënten

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

#### Wijze van toediening

Pantoprazol Sandoz OTC 20 mg tabletten mogen niet gekauwd of fijngeemaakt worden en dienen vóór een maaltijd in hun geheel met vloeistof ingenomen te worden.

### 4.3 Contra-indicaties

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

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te geven. Patiënten kunnen voor het eerst symptomatische verlichting ervaren na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol, maar het kan nodig zijn het gedurende 7 dagen in te nemen om volledige maagzuurcontrole te bereiken. Patiënten moeten pantoprazol niet innemen als preventief geneesmiddel.

#### *Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën*

Een verlaagde zuurgraad van de maag, ten gevolge van welk middel dan ook – inclusief protonpompinhibitoren – verhoogt de tellingen van bacteriën die normaal gesproken in het maagdarmstelsel aanwezig zijn. Behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties met bijvoorbeeld *Salmonella*, *Campylobacter* of *Clostridium difficile*.

#### *Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)*

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met pantoprazol 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 OTC 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.

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

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

#### Invloed op vitamine B12-absorptie:

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

#### Botfractuur:

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

#### Hypomagnesiëmie:

Ernstige hypomagnesiëmie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende ten minste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, werden behandeld met een protonpompremmers zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, maar deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie 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 (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

Pantoprazol Sandoz bevat *azo*-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 (23 mg) natrium per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De absorptie van werkzame bestanddelen waarvan de biologische beschikbaarheid afhankelijk is van de gastrische pH (bijv. ketoconazol), kan door pantoprazol verminderd worden.

#### HIV-proteaseremmers:

Er geldt een contra-indicatie voor de gelijktijdige toediening van pantoprazol met HIV-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH, zoals atazanavir en nelfinavir, vanwege de substantiële reductie van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.3). Hoewel in klinisch farmacokinetische studies geen interactie werd aangetoond tijdens gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, zijn enkele geïsoleerde gevallen van veranderingen in INR (International Normalised Ratio) gemeld tijdens gelijktijdige behandeling in de post-marketing periode. Bij patiënten die met cumarine anticoagulantia (bijv. fenprocoumon of warfarine) worden behandeld, wordt daarom aanbevolen om de protrombinetijd/INR te controleren na start en staken van de behandeling of bij onregelmatig gebruik van pantoprazol.

#### 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.

Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. Er werden geen klinisch significante interacties geobserveerd bij interactiestudies met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat. Echter, een interactie van pantoprazol met andere stoffen die eveneens door ditzelfde enzymstelsel worden gemetaboliseerd kan niet worden uitgesloten.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

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

### Zwangerschap

Gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen zijn niet toereikend. Uit proefdieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Preklinische studies hebben geen bewijs geleverd van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Pantoprazol/metabolieten zijn geïdentificeerd in moedermelk. Niet bekend is welk effect pantoprazol op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

Er is geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol in dierstudies (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pantoprazol Sandoz OTC 20 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Echter, bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Indien van toepassing, dienen patiënten niet te rijden of machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er kan verwacht worden dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen ervaart. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beide optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met pantoprazol.

In de volgende tabel worden de bijwerkingen gerangschikt volgens onderstaande MedDRA frequentieclassificatie:

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

<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 lymfestelselaandoeningen</b>			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie, Pancytopenie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoeligheid (waaronder anafylactische reacties en anafylactische shock)		
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie, Hypomagnesiëmie, Hypocalcemia <sup>1</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desorientatie ( en alle verergeringen)	Hallucinaties; Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals verergering van deze symptomen indien reeds aanwezig)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakverstoringen		Paresthesie
<b>Oogaandoeningen</b>			Stoornissen van het gezichtsvermogen/ wazig zien		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Abdominale distensie en opzwellling; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ- GT)	Verhoogd bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepatocellulair falen
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Uitslag/ exantheem/ eruptie; Pruritus	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens- johnsonsyndroom, Lyell-syndroom; Erythema multiforme; Fotosensibiliteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen</b>		Heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)	Artralgie; myalgie		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>					Interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			Gynaecomastie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaams- temperatuur; Perifeer oedeem		

<sup>1</sup> Hypocalciëmie in combinatie met hypomagnesiëmie

### 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**

Symptomen van overdosering bij de mens zijn niet bekend.

Systemische blootstelling tot aan 240 mg intraveneus toegediend binnen 2 minuten, werd goed verdragen. Aangezien pantoprazol in hoge mate eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, geneesmiddelen voor een maagzweer en gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

#### Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de uitscheiding van zoutzuur in de maag remt door specifieke blokkering van de protonpomp van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, in de zure omgeving van de pariëtale cellen, waar het 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 verlichting van brandend maagzuur en symptomen van zuurreflux binnen 1 week bereikt. Pantoprazol vermindert de aciditeit van de maag en verhoogt daardoor de gastrinespiegel evenredig met de vermindering van de aciditeit. De toename van gastrine is omkeerbaar. Omdat pantoprazol aan de distale zijde van de celreceptor aan het enzym bindt, kan het de zoutzuursecretie remmen, onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect na orale of intraveneuze toediening van het werkzame bestanddeel is gelijk.

#### Farmacodynamische effecten

De nuchtere gastrinewaarden nemen toe tijdens pantoprazolgebruik. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Tijdens langdurige behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter alleen in geïsoleerde gevallen voor. Als gevolg daarvan wordt in een minderheid van de gevallen tijdens langdurige behandeling een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen (eenvoudige tot adenomatoïde hyperplasie). Echter, volgens het onderzoek dat tot op heden is uitgevoerd, is de vorming van carcinoïde precursors (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden zoals gevonden bij proefdieronderzoek (zie rubriek 5.3) niet bij mensen waargenomen.

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

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers 5 dagen tot 2 weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

#### Klinische werkzaamheid

In een retrospectieve analyse van 17 studies in 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol monotherapie, werden symptomen geassocieerd met reflux van maagzuur, bijv. brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest na 2 weken ten minste één keer een symptoom van zure reflux zijn waargenomen. De GORD-diagnose in deze studies was gebaseerd op endoscopische beoordeling, met uitzondering van één studie waarin de inclusie van de patiënten gebaseerd was op uitsluitend symptomatologie.

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

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

#### Absorptie

Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gemiddeld worden de maximale serumconcentraties ( $C_{max}$ ) van ongeveer 1-1,5  $\mu\text{g/ml}$  ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening ( $t_{max}$ ) van een enkele orale dosis van 20 mg bereikt en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening. Gelijktijdige inname van voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid (AUC of  $C_{max}$ ), maar verhoogde de variabiliteit van de lag-tijd ( $t_{lag}$ ).

#### Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg en de plasma-eiwitbinding is ongeveer 98%.

#### Biotransformatie

Pantoprazol wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd.

#### Eliminatie

De klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/u/kg en de terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) ongeveer 1 uur. Enkele personen hadden een vertraagde eliminatie. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen in de pariëtale cellen correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (inhibitie van de zuursecretie).



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

#### Specifieke populaties

##### Nierfunctiestoornis

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

##### Leverfunctiestoornis

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

##### Ouderen

De lichte verhoging van de AUC en de  $C_{max}$  bij oudere vrijwilligers in vergelijking met jongere personen was niet klinisch relevant.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal gevaar voor de mens. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde dosering en genotoxiciteit.

In 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden in één onderzoek squameuze celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van gastrische carcinoïden door gesubstitueerde benzimidazoles is zorgvuldig onderzocht en geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de enorm verhoogde gastrinespiegels in het serum van de rat tijdens chronische behandeling met hoge doses.

In 2 jaar durende knaagdieronderzoeken werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (in slechts één studie met ratten) en bij vrouwelijke muizen; dit werd geïnterpreteerd als zijnde een gevolg van de hoge metabole snelheid van pantoprazol in de lever.

Tijdens een 2-jarig onderzoek werd een lichte toename van de neoplastische veranderingen in de schildklier 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. Aangezien de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In reproductiestudies met proefdieren werden lichte tekenen van foetotoxiciteit gezien bij doses hoger dan 5 mg/kg. Bij ratten werd de doorlaatbaarheid van de placenta onderzocht welke bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Daardoor is de concentratie pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte verhoogd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

### Tabletkern:

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

### Omhulling:

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)  
tri-ethylcitraat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

*Alleen voor HDPE tabletcontainers:*

Houdbaarheid na eerste opening van de HDPE-tabletcontainer: 6 maanden.

## 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 blisterverpakkingen: 7, 14 maagsapresistente tabletten  
HDPE tabletcontainer met polypropyleen draaidop met droogmiddel: 7, 14 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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 33652

**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 november 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 4.8: 7 november 2019