

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

Brandocare 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 lak (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**

Brandocare is geïndiceerd voor kortetermijnbehandeling van refluxsymptomen (bv. zuurbranden, zure oprispingen) bij volwassenen.

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

#### Dosering

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

Het kan nodig zijn om de tabletten 2-3 dagen na elkaar in te nemen om de symptomen te verbeteren. Als de symptomen volledig verdwenen zijn, moet de behandeling worden stopgezet.

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

Als de symptomen niet verbeteren na 2 weken continue behandeling, moet de patiënt de raad krijgen om naar een arts te gaan.

#### Speciale populaties

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten of patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

#### Pediatrisch patiënten

Bij gebrek aan voldoende gegevens over de veiligheid en de doeltreffendheid wordt Brandocare niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Brandocare mag niet worden gekauwd of verbrijzeld en moet in zijn geheel worden ingeslikt met vloeistof voor een maaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 significante afname van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De patiënten moeten de raad krijgen om een arts te raadplegen in de volgende gevallen:

- ze vermageren onopzettelijk of bij anemie, maag-darmbloeding, dysfagie, persisterend braken of bloedbraken, omdat pantoprazol de symptomen van een ernstige aandoening kan verlichten waardoor de diagnose ervan pas later wordt gesteld. In die gevallen moet een kanker worden uitgesloten.
- ze hebben vroeger een maagulcus of een maag-darmoperatie gehad.
- ze volgen een continue symptomatische behandeling wegens indigestie of zuurbranden gedurende 4 weken of langer.
- ze hebben geelzucht, leverstoornissen of een leverziekte.
- ze hebben een andere ernstige ziekte die invloed heeft op het algemeen welzijn.
- ze zijn ouder dan 55 jaar en vertonen nieuwe symptomen of symptomen die recent zijn veranderd.

Patiënten met chronische, recidiverende symptomen van indigestie of zuurbranden moeten regelmatig naar hun arts gaan. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks niet-receptplichtige geneesmiddelen voor indigestie of zuurbranden innemen, moeten hun apotheker of arts inlichten.

De patiënten mogen niet tegelijkertijd nog een andere protonpompremmer of een H<sub>2</sub>-antagonist innemen.

De patiënten moeten hun arts raadplegen voor ze dit geneesmiddel innemen, als ze een endoscopie of een ureumademtest moeten ondergaan.

De patiënten moeten weten dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te geven.

De symptomen kunnen beginnen te verminderen na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol, maar het kan nodig zijn pantoprazol gedurende 7 dagen in te nemen om een volledige controle van de pyrosis te verkrijgen. De patiënten mogen pantoprazol niet innemen als preventief geneesmiddel.

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

Als de aciditeit van de maag om een of andere reden vermindert, bijvoorbeeld door gebruik van protonpompremmers, stijgt het aantal bacteriën die normaliter in het maag-darmkanaal zitten, in de maag. Een behandeling met zuurremmende geneesmiddelen kan leiden tot een

licht verhoogd risico op maag-darminfecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile*.

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

Protonpompremmers worden in verband gebracht met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral op gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inroepen en moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg overwegen de behandeling met Brandocare 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 Brandocare 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.

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, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, 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 respectievelijke klinische symptomen worden waargenomen.

#### *Botfracturen*

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doses en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op een heup-, pols- en wervelkolomfractuur mogelijk gering verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatieve studies wijzen erop dat protonpompremmers het algemene 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 gemeld bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden, maar in de meeste gevallen een jaar, werden behandeld met 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 protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of werkzame stoffen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bv. diuretica), moeten zorgverleners overwegen de

magnesiumspiegels te meten voor de start van de behandeling met protonpompremmers en periodiek tijdens de behandeling.

#### *Brandocare bevat azo-kleurstof en natrium*

Dit middel bevat de azo-kleurstof Ponceau 4R aluminiumlak (E 124), dat allergische reacties kan veroorzaken.

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**

Brandocare kan de absorptie verlagen van werkzame stoffen waarvan de biologische beschikbaarheid afhankelijk is van de pH in de maag (bv. ketoconazol).

### 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 significante afname van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.3).

Hoewel er in klinisch-farmacokinetische studies geen interactie is waargenomen bij concomitante toediening van fenprocoumon of warfarine, zijn er in de postmarketingperiode enkele geïsoleerde gevallen gerapporteerd waarin de International Normalised Ratio (INR) veranderde tijdens concomitante behandeling. Bij patiënten die met coumarineanticoagulantia worden behandeld (bv. fenprocoumon of warfarine), wordt daarom controle van de protrombintijd/INR aanbevolen na het starten, het beëindigen of tijdens onregelmatig gebruik van pantoprazol.

### Methotrexaat

Het is gemeld dat gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers de methotrexaatspiegels bij sommige patiënten verhoogt. In situaties waarin hoge doses methotrexaat gebruikt worden, bijvoorbeeld bij de behandeling van kanker en psoriasis, moet daarom tijdelijke stopzetting van pantoprazol worden overwogen.

Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450-enzymstelsel. Onderzoek naar interacties met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline en een oraal anticonceptivum met levonorgestrel en ethinyloestradiol heeft geen klinisch significante interacties aangetoond. Een interactie tussen pantoprazol en andere stoffen die door hetzelfde enzymstelsel worden gemetaboliseerd, kan echter niet worden uitgesloten.

Er waren geen interacties met concomitant toegediende antacida.

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

### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van pantoprazol tijdens de zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek wezen niet op stoornissen van de vruchtbaarheid of teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Pantoprazol/metabolieten zijn geïdentificeerd in moedermelk. Het is niet bekend welk effect pantoprazol op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

In dierproeven zijn geen aanwijzingen gevonden voor verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

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

Brandocare heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen optreden (zie rubriek 4.8). Als dat het geval is, mogen de patiënten niet rijden en geen machines gebruiken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ongeveer 5% van de patiënten zal naar verwachting bijwerkingen vertonen. De frequentste bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn. Beide treden op bij ongeveer 1% van de patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met pantoprazol.

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen gerangschikt overeenkomstig de 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 elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen van pantoprazol in klinische studies en de postmarketingervaring

<b>Frequentie / Systeem/orgaan klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighed (zoals anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en stijging van de lipiden (triglyceriden, cholesterol), gewichtsverandering		Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie <sup>1</sup>
Psychische		Slaapstoornis	Depressie (en	Desoriëntatie	Hallucinaties,

stoornissen		en	alle verergeringen)	(en alle verergeringen)	verwardheid (vooral bij gepredisponeerde patiënten en verergering van deze symptomen als ze al bestonden)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornissen/wazig zicht		
Maag-darmstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree, nausea/braken, opzetting en opzwellling van het abdomen, constipatie, droge mond, pijn en ongemak in de buik			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminase n, $\gamma$ -GT)	Stijging bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging, icterus, hepatocellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash/exantheem/eruptie, jeuk	Urticaria, angio-oedeem		Stevens-johnsonsyndroom, syndroom van Lyell, erythema multiforme, fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Fractuur van de heup, pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4)	Gewrichtspijn, spierpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen					Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur, perifeer oedeem		

<sup>1</sup> Hypocalciëmie in verband 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen bekende symptomen van een overdosering bij mensen.

Systemische blootstelling waarbij maximaal 240 mg gedurende 2 minuten intraveneus werd toegediend, werd goed verdragen. Aangezien pantoprazol zich sterk aan eiwitten bindt, kan het niet snel worden uitgedialyseerd.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, geneesmiddelen voor peptisch ulcus en gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpompinhibitoren, ATC-code: A02BC02

#### Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van zoutzuur in de maag remt door specifiek de protonpompen van de pariëtale cellen te blokkeren.

Pantoprazol wordt in het zure milieu van de pariëtale cellen omgezet in zijn actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, en remt daar het H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase-enzym, het laatste stadium van de productie van zoutzuur in de maag.

De remming is dosisafhankelijk en betreft zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. Bij de meeste patiënten verdwijnen het zuurbranden en de symptomen van zure reflux in 1 week. Pantoprazol vermindert de aciditeit in de maag en verhoogt zo het gastrinegehalte in verhouding tot de daling van de aciditeit. De stijging van gastrine is reversibel. Aangezien pantoprazol bindt aan het enzym distaal van de receptor, kan het de zoutzuursecretie remmen los van de stimulering door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is hetzelfde ongeacht of de werkzame stof per os dan wel intraveneus wordt gegeven.

#### Farmacodynamische effecten

De nuchtere gastrinespiegels stijgen onder pantoprazol. Bij een korte behandeling zal de gastrinespiegel meestal niet boven de bovenste normale limiet stijgen. Bij een langetermijnbehandeling verdubbelt de gastrinespiegel meestal. Slechts in geïsoleerde gevallen doet zich een excessieve stijging voor. Daardoor wordt in een minderheid van de gevallen een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen tijdens een langetermijnbehandeling (gewone tot adenomatoïde hyperplasie). Volgens de studies die tot nog toe zijn uitgevoerd, zijn er bij de mens echter geen vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden waargenomen, wat wel het geval is geweest in dierexperimenten (zie rubriek 5.3).

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.

#### Klinische doeltreffendheid

Bij een retrospectieve analyse van 17 studies bij 5.960 patiënten met gastro-oesofageale-refluxziekte (GORD), die werden behandeld met pantoprazol 20 mg in monotherapie, zijn de symptomen van zure reflux, bv. zuurbranden en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methode. In de geselecteerde studies moesten de symptomen van zure reflux minstens één keer zijn gemeten na 2 weken. De diagnose van GORD in deze studies was gebaseerd op een endoscopische evaluatie behalve in één studie, waarin de inclusie van de patiënten alleen was gebaseerd op grond van de symptomatologie.

In deze studies bedroeg het percentage patiënten in de pantoprazolgroep waarbij de pyrosis volledig was verdwenen na 7 dagen, 54,0% tot 80,6%. Na 14 en 28 dagen was de pyrosis volledig verdwenen bij respectievelijk 62,9% tot 88,6% en 68,1% tot 92,3% van de patiënten.

De resultaten van volledige verlichting van de zure oprispingen waren vergelijkbaar met de resultaten wat de pyrosis betreft. Na 7 dagen bedroeg het percentage patiënten waarbij de zure oprispingen volledig waren verdwenen, 61,5% tot 84,4%, na 14 dagen was dat 67,7% tot 90,4% en na 28 dagen 75,2% tot 94,5%.

Pantoprazol was altijd beter dan de placebo en H2RA en niet minder doeltreffend dan andere protonpompremmers. Het percentage verlichting van symptomen van zure reflux stond grotendeels los van het initiële GORD-stadium.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek verandert niet na eenmalige of herhaalde toediening. Binnen doseringen van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair na orale en intraveneuze toediening.

#### Absorptie

Pantoprazol wordt na orale toediening volledig en snel geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet was ongeveer 77%. Gemiddeld worden maximale serumconcentraties ( $C_{max}$ ) van ongeveer 1-1,5 µg/ml bereikt ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening ( $t_{max}$ ) en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening. Concomitante inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid (AUC of  $C_{max}$ ), maar verhoogt de variabiliteit van de lag-time ( $t_{lag}$ ).

#### Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,15 l/kg en de serumeiwitbinding ongeveer 98%.

#### Biotransformatie

Pantoprazol wordt bijna volledig gemetaboliseerd in de lever.

#### Eliminatie

De klaring is ongeveer 0,1 l/uur/kg en de terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) ongeveer 1 uur. Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van mensen met een tragere eliminatie. Door de



specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen in de pariëtale cel correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met de veel langere werkingsduur (remming van de zuursecretie).

De metabolieten van pantoprazol worden vooral (ongeveer 80%) geëlimineerd via de nieren; de rest wordt uitgescheiden met de feces. De belangrijkste metaboliet in het serum en de urine is demethylpantoprazol, dat geconjugeerd is met sulfaat. De halfwaardetijd van de hoofdmethylmetaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

#### Speciale populaties

##### Nierinsufficiëntie

De dosering van pantoprazol hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie (met inbegrip van dialysepatiënten; er worden slechts verwaarloosbare hoeveelheden pantoprazol verwijderd bij dialyse). De halfwaardetijd van pantoprazol is kort, net als bij gezonde proefpersonen. De belangrijkste metaboliet heeft een langere halfwaardetijd (2-3 uur), maar de excretie verloopt toch snel en daardoor treedt er geen accumulatie op.

##### Leverinsufficiëntie

Na toediening van pantoprazol aan patiënten met een verminderde leverfunctie (child-pughklasse A, B en C) steeg de halfwaardetijd tot 3-7 uur en de AUC steeg met een factor 3-6, terwijl de  $C_{max}$  maar licht steeg, met een factor 1,3, in vergelijking met gezonde proefpersonen.

##### Ouderen

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

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

In de carcinogeniciteitsstudies van 2 jaar bij ratten werden neuro-endocriene tumoren gevonden. Bovendien werden in één studie plaveiselcelpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, is zorgvuldig onderzocht. De conclusie is dat het een secundaire reactie is op de sterk gestegen serumgastrinespiegels die zich bij ratten voordoen tijdens een chronische behandeling met hoge doseringen.

In de studies van 2 jaar bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (slechts in één studie bij ratten) en bij wijfjesmuizen. Dat werd toegeschreven aan de hoge metabolisatie van pantoprazol in de lever.

In één studie van 2 jaar werd een lichte toename van tumorale veranderingen van de schildklier waargenomen in de groep ratten die de hoogste dosering (200 mg/kg) kreeg. Het optreden van deze tumoren wordt in verband gebracht met de door pantoprazol opgewekte veranderingen in de afbraak van thyroxine in de rattenlever. Aangezien de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In reproductiestudies bij dieren werden tekenen van lichte foetotoxiciteit waargenomen bij doses hoger dan 5 mg/kg. De onderzoeken hebben geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten opgeleverd.

De penetratie door de placenta is onderzocht bij ratten en bleek te stijgen naarmate de dracht vorderde. Daardoor is de concentratie van pantoprazol bij de foetus verhoogd kort voor de geboorte.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

Calciumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon (type A)  
Hydroxypropylcellulose (type EXF)  
Anhydrisch natriumcarbonaat  
Anhydrisch colloïdaal silica

#### Omhulling

Hypromellose  
Geel ijzeroxide (E172)  
Macrogol 400  
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)  
Polysorbaat 80  
Ponceau 4R aluminium lak (E124)  
Chinolinegeel aluminium lak (E104)  
Natriumlaurylsulfaat  
Titaandioxide (E171)  
Triëthylcitraat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de HDPE tablettencontainer: 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 blisterverpakking: 7, 14 maagsapresistente tabletten.

HDPE tablettencontainer met polypropyleen schroefdoop met droogmiddel: 7, 14 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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 nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Blisterverpakking: BE386364

Tablettencontainer: BE386373

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/02/2011

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

11/2019