

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IPPRACID 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke maagsapresistente tablet bevat 38,425 mg maltitol en 0,345 mg lecithine (verkregen uit soja-olie) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Gele, ovale tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ippracid is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bv. brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg pantoprazol (één 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 populaties

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen of bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Pediatrische patiënten

Ippracid wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

De 20 mg maagsapresistente tabletten Ippracid mogen niet gekauwd of geplet worden en moeten voor een maaltijd in hun geheel met vloeistof worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolen, lecithine (verkregen uit soja-olie) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van Ippracid wordt niet aanbevolen in combinatie met HIV-proteaseremmers waarvoor de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH zoals bij atazanavir, nelfinavir; vanwege een significante vermindering van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Patiënten met langdurige 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 apotheker of arts te informeren.

Patiënten mogen geen andere protonpompremmer of H₂-antagonist tegelijkertijd innemen.

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

De patiënten moeten geïnformeerd worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te brengen.

De patiënten kunnen voor het eerst symptomatische verlichting ervaren na ongeveer één dag behandeling met Ippracid, maar het kan nodig zijn het gedurende 7 dagen in te nemen om volledige maagzuurcontrole te bereiken.

De patiënten mogen Ippracid niet in te nemen als preventief geneesmiddel.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Een verminderde zuurgraad van de maag, op welke manier dan ook - inclusief protonpompremmers - verhoogt het aantal bacteriën in de maag dat normaal in het maagdarmkanaal aanwezig is. Behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* of *Clostridium difficile*.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder erythema multiforme, het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld in verband met Ippracid met een frequentie die niet bekend is (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties.

Als tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet de inname van Ippracid onmiddellijk stoppen en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden in verband gebracht met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Als er laesies optreden, vooral in aan de zon blootgestelde delen van de huid, en als ze gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp zoeken en moet de zorgverlener overwegen om te stoppen met Ippracid. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE met andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoek naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de behandeling met Ippracid 20 mg gedurende ten minste 5 dagen vóór CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de CgA- en gastrinewaarden na de eerste meting niet zijn teruggekeerd naar het referentiebereik, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met protonpompremmers worden herhaald.

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

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik (tot 4 weken) (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor extra risico's bij langdurig gebruik van de geneesmiddelen en de noodzaak van een voorschrift en regelmatig toezicht moet worden benadrukt.

Invloed op de opname van vitamine B12

Ippracid kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de opname van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen door hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie bij langdurige therapie of als respectievelijke klinische symptomen worden waargenomen.

Botbreuk

Protonpompremmers kunnen, vooral bij gebruik in hoge doses en gedurende lange tijd (> 1 jaar), het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen licht verhogen, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatoire studies suggereren dat protonpompremmers het algehele risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze toename kan te wijten zijn aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen zorg te krijgen volgens de huidige klinische richtlijnen en dienen voldoende vitamine D en calcium in te nemen.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gemeld bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar, werden behandeld met protonpompremmers (PPI) zoals pantoprazol. Ernstige manifestaties van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar ze kunnen verraderlijk beginnen en over het hoofd worden gezien. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en met hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na magnesiumvervanging en stopzetting van de PPI.

Voor patiënten die naar verwachting langdurig worden behandeld of die protonpompremmers gebruiken met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dienen zorgverleners te overwegen de magnesiumspiegels te meten voordat de behandeling met een protonpompremmer wordt gestart en periodiek tijdens de behandeling.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat uit soja-olie verkregen lecithine. Gebruik dit geneesmiddel niet als u allergisch bent voor pinda of soja.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan de farmacokinetische absorptie pH-afhankelijk is

Ippracid kan de absorptie verminderen van actieve bestanddelen waarvan de biologische beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH (bv. ketoconazol).

HIV-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van Ippracid is gecontra-indiceerd met HIV-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH, zoals atazanavir, nelfinavir; vanwege een significante vermindering van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.3).

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel in klinische farmacokinetische studies geen interactie werd vastgesteld tijdens de gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, werden enkele geïsoleerde gevallen van veranderingen van de INR (International Normalised Ratio) gemeld tijdens gelijktijdige behandeling in de post-marketing periode. Daarom is bij patiënten behandeld met coumarine anticoagulantia (bv. fenprocoumon of warfarine) controle van de protrombinetijd/INR aanbevolen na de start, de stopzetting of bij onregelmatig gebruik van Ippracid.

Methotrexaat

Gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers werd gemeld om de methotrexaatpiegels bij sommige patiënten te verhogen. Daarom kan het nodig zijn om in gevallen waar methotrexaat in hoge doses wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis, een tijdelijke stopzetting van Ippracid te overwegen.

Overige interactiestudies

Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. Interactiestudies met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties. Een interactie van pantoprazol met andere stoffen die door hetzelfde enzymstelsel worden gemetaboliseerd, kan echter niet worden uitgesloten.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Interacties tussen drugs en laboratoriumtests

Er zijn meldingen van vals-positieve resultaten in sommige urine screeningstesten voor tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die Ippracid krijgen. Een alternatieve bevestigingsmethode moet worden overwogen om positieve resultaten te verifiëren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren 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. Pantoprazol dient niet gebruikt te worden gedurende de zwangerschap.

Borstvoeding

Pantoprazol/metabolieten zijn geïdentificeerd in de moedermelk. Het effect van pantoprazol op pasgeborenen/zuigelingen is niet bekend. Pantoprazol mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er waren geen aanwijzingen 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

Ippacid 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, mogen patiënten niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Ippacid.

In de volgende tabel zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens 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 iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Stelsel/ orgaan					
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Immuun- systeemaan- doeningen			Overgevoelig- heid (incl. anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichts- veranderingen		Hyponatriëmie, Hypo- magnesiëmie; Hypocalciëmie ¹ Hypokaliëmie ¹
Psychische stoornissen		Slaap- stoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties; Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem/ orgaanklassen					bij verergering van deze symptomen indien reeds aanwezig waren)
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaak- stoornissen		Paresthesie
Oog- aandoeningen			Stoornissen van het gezichts- vermogen / wazig zien		
Maagdarm- stelselaan- doeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid / braken; Abdominale distensie en opzwellings; Constipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoening		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Bilirubine verhoogd		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepatocellulair falen
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Uitslag / exantheem / eruptie; Pruritus	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens- Johnson- syndroom; Syndroom van Lyell (TEN); Erythema multiforme; Fotosensibiliteit; Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); Subacute cutane lupus- erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skelet- spierstelsel- en Bindweefsel- aandoeningen		Breuk van pols, heup en wervelkolom	Artralgie; Myalgie		
Nier- en urine- aandoeningen					Tubulointerstitiële nephritis (TIN) (met mogelijke

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem/ orgaanklassen					
					ontwikkeling van nierfalen)
Voortplan- tingsstelsel- en borstaan- doeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaams- temperatuur; Perifeer oedeem		

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

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Dosissen tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten werden goed verdragen.

Aangezien Ipracid extensief eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompinhibitoren, ATC-code: A02BC02.

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur inhibeert door specifieke blokkering ter hoogte 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⁺-ATP-ase-enzym (verantwoordelijk voor de finale stap in de productie van maagzuur) inhibeert.

Deze inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie. Bij de meeste patiënten wordt verlichting van brandend maagzuur en symptomen van zuurreflux binnen 1 week bereikt. Ipracid verlaagt de zuurgraad in de maag en verhoogt daardoor de gastrinespiegel evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich

aan het enzym distaal t.o.v. de receptoren van de pariëtale cellen bindt, kan het de zuursecretie inhiberen onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect na orale of intraveneuze toediening van het werkzame bestanddeel is gelijk.

Pantoprazol doet de gastrinewaarden in nuchtere toestand toenemen. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Gedurende een langdurende behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename komt echter alleen in geïsoleerde gevallen voor. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, bij een langdurige behandeling, een lichte tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene cellen (ECL) in de maag waargenomen (enkelvoudige tot adenomateuze hyperplasie). Echter, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd, werd de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of gastrische carcinoïden, zoals die gevonden werden bij dierproeven (zie rubriek 5.3), niet waargenomen bij de mens.

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 werkzaamheid en veiligheid

In een retrospectieve analyse van 17 studies in 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol in monotherapie, werden de symptomen geassocieerd met reflux van maagzuur, bv. brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest in 2 weken sprake zijn van minstens 1 notering van een symptoom van zure reflux. De GORD-diagnose in deze studies was gebaseerd op endoscopische beoordeling, met de uitzondering van één studie waarin de inclusie van de patiënten gebaseerd was op uitsluitend symptomatologie.

In deze studies was het percentage aan patiënten die een volledige verlichting van brandend maagzuur na 7 dagen ervoeren 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 ervoeren tussen 61,5% en 84,4% patiënten een volledige verlichting van zure oprispingen, 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 PPI. De mate van symptoomverlichting van zure reflux was grotendeels onafhankelijk van het initiële GORD-stadium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek verschilt niet na eenmalige of herhaalde toediening. In de dosISRANGE 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 µg/ml ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening (t_{max}) van een enkelvoudige 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 serumeiwitbinding 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. Er waren enkele gevallen van personen met een vertraagde eliminatie. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen binnenin 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 leverfunctiestoornis (klasse A, B en C volgens Child-Pugh) namen de halfwaardetijden toe tot 3 en 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

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

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 de 2 jaar durende carcinogeniteitsstudies bij ratten werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden in één studie schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van gastrische carcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, werd nauwkeurig onderzocht en geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de zeer sterk verhoogde gastrinewaarden in het serum die optreedt bij de rat gedurende een chronische behandeling met hoge dosissen.

In de 2 jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (slechts in 1 studie met ratten) en bij vrouwelijke muizen. Dit werd geïnterpreteerd als zijnde een gevolg van de hoge metabolisatiesnelheid van pantoprazol in de lever.

Bij de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg) in een 2 jaar durende studie, werd een lichte toename van neoplastische veranderingen in de schildklier waargenomen. Het optreden van deze neoplasmata wordt geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de rattenlever. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, bedoeld om de botontwikkeling te beoordelen, werden tekenen van toxiciteit voor nakomelingen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde toename van het lichaamsgewicht en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C_{max}) van ongeveer 2x de klinische blootstelling bij de mens. Aan het einde van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar tussen de groepen en waren lichaamsgewichten ook in de richting van reversibiliteit na een medicijnvrije herstelperiode. De verhoogde mortaliteit is alleen gemeld bij rattenpups vóór het spenen (tot een leeftijd van 21 dagen), die naar schatting overeenkomt met zuigelingen tot de leeftijd van 2 jaar. De relevantie van deze bevinding voor de pediatrie populatie is onduidelijk. Een eerdere peri-postnatale studie bij ratten bij iets lagere doses vond geen nadelige effecten bij 3 mg / kg vergeleken met een lage dosis van 5 mg / kg in deze studie. Onderzoek heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten. Penetratie van de placenta werd onderzocht bij ratten en bleek toe te nemen met gevorderde dracht. Als gevolg hiervan is de concentratie pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte verhoogd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

maltitol (E965)
crospovidon type B
carmellose natrium
natriumcarbonaat
calciumstearaat

Omhuiling

poly(vinylalcohol)
talk
titaniumdioxide (E171)
macrogol 3350
sojalecithine
ijzeroxidegeel (E172)
natriumcarbonaat
methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
natriumlaurylsulfaat
polysorbaat 80
triethylcitraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Flessen:

Na de eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat temperatuur betreft. Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen

OPA/Alu/PVC-aluminiumblisterverpakkingen met 7 en 14 tabletten.
HDPE-flessen met PP-sluiting met beveiligingsring en droogmiddel in verpakkingsgrootten van 7 en 14 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo N.V.
E. Demunterlaan 5 box 8
1090 Brussel.

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

Blisterverpakking: BE392786
HDPE-fles: BE392795

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2011
Datum van laatste hernieuwing: 09 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 07/2023
Goedkeuringsdatum: 09/2023