SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantogastrix 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium sesquihydraat)

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke maagsapresistente tablet bevat 38,4 mg maltitol en 0,35 mg sojalecithine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

Gele, ovale tablet, ca. 8,2 mm x 4,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pantogastrix 20 mg is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bv. zuurbranden, zuuroprispingen) 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 om de tabletten 2 tot 3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van de symptomen te bereiken. Als de symptomen eenmaal zijn verlicht, kan de behandeling stopgezet worden.

De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren zonder een arts te consulteren.
Als er geen verlichting van de symptomen is binnen 2 weken van onophoudelijke behandeling, moet de patiënt geadviseerd worden om een arts te raadplegen.

Speciale patiëntengroepen
Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met verstoorde nier- of leverfunctie.

Pediatrische patiënten
Pantogastrix 20 mg wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar bij gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening
Pantogastrix 20 mg maagsapresistente tabletten mag niet gekauwd of geplet worden. Ze moeten heel ingenomen worden met wat water voor een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazoles, soja, pindanoten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt afgeraden met hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure pH in de maag, zoals atazanavir, nelfinavir; als gevolg van een aanzienlijke vermindering van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten geadviseerd worden een arts te raadplegen:

- bij onvrijwillig gewichtsverlies, anemie, een maagdarmbloeding, dysfagie, persisterend braken of bloedbraken, aangezien dit de symptomen kan verlichten en de diagnose van een ernstige aandoening kan vertragen. In deze gevallen moet maligniteit uitgesloten worden.

- als ze eerder een maagzweer of een maag-darmoperatie gehad hebben.

- als ze in voortdurende symptomatische behandeling zijn voor indigestie of zuurbranden gedurende 4 weken of meer.

- als ze geelzucht, leverinsufficiëntie of leverziekte hebben.

- als ze een andere ernstige ziekte hebben die het algemeen welzijn beïnvloedt.

- als ze ouder zijn dan 55 jaar met nieuwe of recent veranderde symptomen.

Patiënten met over lange termijn terugkerende symptomen van indigestie of zuurbranden moeten hun arts op regelmatige tijdstippen raadplegen. Vooral patiënten die ouder zijn dan 55 jaar en dagelijks een geneesmiddel zonder voorschrift innemen voor indigestie of zuurbranden, moeten hun arts of apotheker informeren.

Patiënten mogen geen andere protonpompremmer of H_2-antagonist gelijktijdig innemen.

Patiënten moeten hun arts raadplegen alvorens dit geneesmiddel in te nemen als ze een endoscopie of een bloedademtest moeten ondergaan.

Patiënten moeten geadviseerd worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te geven.
Patiënten kunnen na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol verlichting van de symptomen ervaren, maar het is ook mogelijk dat ze het gedurende 7 dagen moeten innemen om volledige controle over het zuurbranden te bekomen. Patiënten mogen pantoprazol niet innemen als preventief geneesmiddel.

<u>Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën</u>
Een verlaagde zuurgraad in de maag, om welke reden dan ook – inclusief protonpompremmers – verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maag-darmkanaal. De behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op maagdarminfecties, zoals door *Salmonella, Campylobacter* of *Clostridium Difficile.*

<u>Ernstige huidreacties (SCARs)</u>
In verband met pantoprazol zijn ernstige huidreacties (SCARs) - waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) – die mogelijk levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld met onbekende frequentie (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen, en moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet het gebruik van pantoprazol onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)
Protonpompremmers worden soms geassocieerd met gevallen van SCLE. Als er huidafwijkingen voorkomen, vooral op de plaatsen die aan de zon werden blootgesteld, en deze gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp zoeken en moeten de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg overwegen om de behandeling met Pantogastrix stop te zetten. Het voorkomen van SCLE na een voormalige behandeling met protonpompremmers kan het risico op SCLE met 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 Pantogastrix 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.

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

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik (tot 4 weken) (verwijs naar rubriek 4.2). Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor extra risico's bij langdurig gebruik van geneesmiddelen en de noodzaak van voorschrift en regelmatig toezicht moet worden benadrukt.

Invloed op vitamine B12-absorptie
Pantoprazol, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, kan de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) als gevolg van hypo- of achloorhydrie verminderen. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie die langdurig worden behandeld of wanneer respectieve symptomen worden waargenomen.

Botfracturen
Protonpompremmers, vooral indien gebruikt in hoge dosissen en gedurende een lange periode (> 1 jaar), kunnen het risico op een heup-, pols- en wervelfractuur, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren licht verhogen. Observationele studies suggereren dat protonpompremmers het totale risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Sommige van deze verhogingen kunnen aan andere risicofactoren worden toegeschreven. Patiënten met risico op osteoporose zouden zorg volgens de huidige klinische richtlijnen moeten ontvangen en zij zouden een adequate inname van vitamine D en calcium moeten krijgen.

Hypomagnesiëmie
Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gemeld bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden, en in de meeste gevallen een jaar, werden behandeld met protonpompremmers (PPIs) zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen voorkomen, maar sluipend 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 een vervangingsbehandeling met magnesium en stopzetting van de PPI- behandeling.

Voor patiënten met naar verwachting een langdurige behandeling of die PPIs gebruiken met digoxine of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bv. diuretica) dienen zorgverleners het

controleren van de magnesiumwaarden te overwegen, vóór het begin van de PPI- behandeling en periodiek tijdens de behandeling.

Hulpstoffen

Maltitol
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Dit middel 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 met pH-afhankelijke absorptie farmacokinetiek

Pantogastrix 20 mg kan de absorptie van actieve bestanddelen met een gastro-pH-afhankelijke biobeschikbaarheid verminderen (bv. ketoconazol).

Hiv-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt afgeraden met hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure pH in de maag, zoals atazanavir en nelfinavir, als gevolg van een aanzienlijke vermindering van hun biobeschikbaarheid (zie rubriek 4.3).

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel er geen interactie werd waargenomen bij gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine in klinisch farmacokinetisch onderzoek, werden een paar geïsoleerde gevallen van veranderingen in INR gemeld bij gelijktijdige behandeling in de periode na het in de handel brengen. Daarom is bij patiënten behandeld met coumarine-anticoagulantia (bv. fenprocoumon of warfarine) opvolging van de protrombinetijd/INR aanbevolen bij het begin en beëindigen van of bij een onregelmatige behandeling met pantoprazol.

Methotrexaat

Er zijn gevallen gemeld van verhoogde methotrexaat plasmaspiegels bij sommige patiënten bij een gelijktijdige inname van hoge doses methotrexaat (bv 300 mg) en protonpompinhibitoren. In deze gevallen waar hoge doses methotrexaat nodig zijn, o.a. bij kanker of psoriasis, moet daarom een tijdelijke stopzetting van de behandeling met pantoprazol overwogen worden.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymsysteem. 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 enzymsysteem worden gemetaboliseerd kan niet worden uitgesloten.
Er zijn ook geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Interactie van het geneesmiddel met laboratoriumtesten

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij enkele urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die pantoprazol gebruiken. Overweeg een alternatieve methode om positieve resultaten te bevestigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een redelijke hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschaps-uitkomsten) geven geen indicatie voor malformatieve of feto/neonatale toxiciteit van pantoprazol.
Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van pantoprazol tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding
Uit dieronderzoek is gebleken dat pantoprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor de pasgeborene/kinderen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het stoppen van borstvoeding of over het stoppen/niet starten van pantoprazolbehandeling 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 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

Pantogastrix 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 gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Het is te verwachten dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen zal ervaren.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen werden gemeld bij pantoprazol.

De tabel hieronder is in overeenstemming met de classificatie van MedDRA**.**

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

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: bijwerkingen van pantoprazol tijdens klinische studies en sinds het op de markt brengen ervan.

Frequentie / **Systeem orgaanklasse**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			agranulocytose	trombocytopenie; leukopenie; pancytopenie	

Frequentie / Systeem orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid (incl. anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie, Hypocalciëmie (1); Hypokaliëmie (1)
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties, Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals verergering van deze symptomen indien reeds aanwezig)
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn; duizeligheid	smaakstoornissen		paresthesie
Oogaandoeningen			visusstoornissen/ troebel zicht		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	fundic gland poliepen (benigne)	diarree; misselijkheid/braken; opgezette buik en opgeblazen gevoel; constipatie; droge mond; abdominale pijn en ongemak			microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ-GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepatocellulair falen
Huid- en onderhuid-aandoeningen		uitslag/eruptief exantheem; jeuk	netelroos; angio-oedeem;		Stevens-Johnson-syndroom; Lyell-syndroom (TEN); Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Erythema multiforme; Fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-		pols-, heup- of wervelfractuur	gewrichtspijn; myalgie		Spierspasmen (2)

Frequentie / Systeem orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
aandoeningen					
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (met mogelijks progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		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 een onbalans van electrolyten.

In zeer zeldzame gevallen kan sojalecithine allergische reacties veroorzaken.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be- Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Doses tot 240 mg die intraveneus over 2 minuten werden toegediend, werden goed verdragen. Aangezien pantoprazol zich sterk bindt aan eiwit, is het niet direct dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, ATC code: A02BC02

Werkingsmechanisme
Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van zoutzuur in de maag inhibeert door specifieke remming van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in de actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, in het zure milieu van de pariëtale cellen waar dit het H+, K+-ATP-ase inhibeert, dus de laatste stap in de productie van zoutzuur in de maag.
De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde zuuruitscheiding. De meeste patiënten zijn vrij van zuurbranden en zuurrefluxsymptomen na 1 week. Pantoprazol verlaagt de zuurgraad in de maag en verhoogt zo het gastrinegehalte ten opzichte van de daling in zuurgraad. De toename in gastrine is omkeerbaar. Aangezien pantoprazol distaal van de celreceptor bindt aan het enzym, kan het de zoutzuuruitscheiding onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen beïnvloeden

(acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is identiek, ongeacht of het actieve bestanddeel oraal of intraveneus wordt toegediend.

De gastrinewaarden op de nuchtere maag stijgen met pantoprazol. Bij kort durend gebruik overstijgen de waarden in de meeste gevallen niet de normale bovengrens. Tijdens langdurige behandeling verdubbelen de gastrineconcentraties in de meeste gevallen. Bij geïsoleerde gevallen treedt echter een overdreven stijging op. Daardoor wordt een lichte tot matige stijging in het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen bij een minderheid van gevallen tijdens langdurige behandeling (eenvoudige of adenomatoïde hyperplasie). De vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden die werd gevonden bij dierproeven (zie rubriek 5.3) die tot hiertoe werden uitgevoerd, werd niet waargenomen bij mensen.

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 en veiligheid
In een retrospectieve analyse van 17 onderzoeken bij 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) die behandeld werden met een monotherapie van 20 mg pantoprazol, werden de symptomen die geassocieerd worden met zuurreflux zoals zuurbranden en zuuroprispingen geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. De geselecteerde onderzoeken moesten ten minste één zuurrefluxsymptoom geregistreerd hebben in 2 weken. De diagnose van GORZ bij deze onderzoeken was gebaseerd op een endoscopische beoordeling, met uitzondering van één studie waarbij de inclusie van patiënten enkel gebaseerd was op de symptomatologie.

Bij deze onderzoeken was het percentage van patiënten dat een volledige verlichting van het zuurbranden had na 7 dagen tussen 54,0% en 80,6% in de pantoprazolgroep. Na 14 en 28 dagen werd complete verlichting van het zuurbranden bereikt bij respectievelijk 62,9% tot 88,6% en 68,1% tot 92,3% van de patiënten.

Voor complete verlichting van zuuroprispingen werden gelijkaardige resultaten verkregen als voor zuurbranden. Het aantal patiënten dat volledige verlichting van zuuroprispingen ervaarde was na 7 dagen tussen 61,5% en 84,4% in de pantoprazolgroep. Na 14 en 28 dagen lagen de waarden respectievelijk tussen 67,7% en 90,4% en tussen 75,2% en 94,5%.

Pantoprazol vertoonde over de hele lijn superioriteit ten opzichte van placebo en H2RA en was niet inferieur aan sommige protonpompremmers. De verlichtingsaantallen voor zuurrefluxsymptoom waren voornamelijk onafhankelijk van het initiële GORZ-stadium.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is geen verschil in de farmacokinetiek na eenmalige of herhaalde toediening. Binnen de dosisspreiding van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair, zowel na orale als na intraveneuze toediening.

Absorptie
Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biobeschikbaarheid van de tablet bleek ongeveer 77% te zijn. De piekserumconcentratie (C_{max}) van ongeveer 1 tot 1,5 µg/ml wordt over het algemeen bereikt binnen 2 tot 2,5 uur na inname (T_{max}) van een eenmalige orale dosis van 20 mg en deze blijft ook constant na herhaaldelijke toediening. De gelijktijdige inname van voedsel had geen invloed op de biobeschikbaarheid (AUC of C_{max}), maar verhoogde de variabiliteit vertraging (t_{lag}).

Distributie
Het distributievolume is ongeveer 0,15 l/kg en ongeveer 98% bindt aan serumeiwitten.

Biotransformatie
Pantoprazol wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie
De klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/u/kg en de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 1 uur. Er werden een paar gevallen met vertraagde eliminatie waargenomen. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen in de pariëtale cel, is er geen correlatie tussen de eliminatiehalfwaardetijd en de veel langere werkingsduur (inhibitie van zuuruitscheiding).

De meeste van de metabolieten (ongeveer 80%) worden via de nieren uitgescheiden; de rest wordt uitgescheiden met de feces. In zowel serum als urine is de voornaamste metaboliet desmethylpantoprazol, dat geconjugeerd is met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Speciale patiëntengroepen
Nierinsufficiëntie
Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen wanneer pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met verstoorde nierfunctie (inclusief aan dialysepatiënten, bij wie enkel verwaarloosbare hoeveelheden pantoprazol gedialyseerd worden). Net als bij gezonde patiënten is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Hoewel de belangrijkste metaboliet een langere halfwaardetijd heeft (2 tot 3 uur), verloopt de uitscheiding niettemin snel en treedt er geen stapeling op.

Leverinsufficiëntie
Na toediening van pantoprazol bij patiënten met leverinsufficiëntie (klassen A, B en C volgens Child) zijn de halfwaardetijden verlengd tot tussen 3 en 7 uur en de AUC-waarden 3 tot 6 keer groter, terwijl de C_{max} slechts 1,3 hoger is in vergelijking met gezonde patiënten.

Ouderen
De lichte toename van de AUC en C_{max} bij bejaarde vrijwilligers vergeleken met jongere patiënten had geen klinische relevantie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In een 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden plaveiselcelpapillomen aangetroffen in de voormaag van ratten in één studie. Het mechanisme achter de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen werd zorgvuldig onderzocht en levert het besluit op dat dit een secundaire reactie is op de massaal gestegen serumgastrineconcentratie bij de rat tijdens een chronische behandeling met hoge doses.

In tweejarig onderzoek werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (enkel in één rattenstudie) en bij wijfjesmuizen, wat geïnterpreteerd wordt als het resultaat van de hoge snelheid van het pantoprazolmetabolisme in de lever.
Er werd een lichte toename waargenomen in neoplastische veranderingen van de schildklier in de groep ratten die de hoogste dosis kreeg (200 mg/kg) in een tweejarig onderzoek. Het optreden van deze neoplasmata is geassocieerd met de veranderingen in de afbraak van tyroxine in de rattenlever geïnduceerd door pantoprazol. Aangezien de therapeutische dosis voor mensen laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C_{max}) van ongeveer dubbel de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het eind van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar voor alle groepen en was het lichaamsgewicht ook geneigd zich te herstellen na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De toegenomen mortaliteit is alleen gemeld bij rattenjongen voor 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. Onderzoek leverde geen aanwijzingen op voor verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.
Het passeren van de placenta werd onderzocht bij ratten en bleek te stijgen bij gevorderde dracht. Als gevolg hiervan neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet
maltitol (E965)
crospovidon type B
natriumcarmellose
natriumcarbonaat (E500)
calciumstearaat

Buitenlaag van de tablet
poly(vinylalcohol)
talk (E553b)
titaandioxide (E171)
macrogol 3350
sojalecithine (E322)
ijzeroxide geel (E172)
natriumcarbonaat (E500)
methacryl-zuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)
polysorbaat 80,
natriumlaurylsulfaat
triëthylcitraat (E1505)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/alu-blisterverpakkingen die 7 of 14 maagsapresistente tabletten bevatten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Duitsland

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

BE384081

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/01/2011.
Datum van laatste verlenging: 23/9/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste herziening van de tekst: 02/2026.
Datum van de laatste goedkeuring van de tekst: 02/2026.