SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maalox Control 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect: 38,425 mg maltilol en 0,345 mg sojalecithine (afgeleid van sojaolie) en maximaal 1,84 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Ovaal, geel gekleurde maagsapresistente tabletten, van ongeveer 8,2 x 4,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijv. brandend maagzuur, 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 gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van de symptomen te bereiken. Zodra de symptomen volledig verdwenen zijn, moet de behandeling stopgezet worden. De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren zonder een arts te raadplegen.

Als er geen symptoomverlichting wordt bereikt binnen de 2 weken van continue behandeling, moet de patiënt geadviseerd worden om een arts te raadplegen.

Speciale populatiegroepen
Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Pediatrische patiënten
Maalox Control wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Maalox Control 20 mg maagsapresistente tabletten mogen niet gekauwd of geplet worden, en moeten voor een maaltijd in hun geheel met vloeistof ingeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimadazolen, pinda, soja of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van Maalox Control wordt niet aanbevolen bij HIV-proteaseremmers waarvoor absorptie afhankelijk is van zure intragastrische pH, zoals atazanavir**,** nelfinavir, vanwege een belangrijke vermindering van de biologische beschikbaarheid ervan (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten moeten geadviseerd worden om een arts te raadplegen als:

- ze onbedoeld gewichtsverlies, anemie, een gastro-intestinale bloeding, dysfagie, aanhoudend braken of braken met bloed hebben, aangezien het geneesmiddel de symptomen kan verlichten en de diagnose van een ernstige aandoening kan vertragen. In deze gevallen moet maligniteit uitgesloten worden.
- ze vroeger een maagulcus of een gastro-intestinale heelkundige ingreep hebben gehad.
- ze een continue symptomatische behandeling voor indigestie of brandend maagzuur krijgen gedurende 4 weken of meer.
- ze geelzucht, een leverfunctiestoornis of een leverziekte hebben
- ze een andere ernstige ziekte hebben die hun algemeen welzijn aantast.
- ze ouder dan 55 jaar zijn en nieuwe of recente veranderde symptomen hebben.

Patiënten met langdurige terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur moeten op regelmatige tijdstippen hun arts raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een vrij verkrijgbaar geneesmiddel tegen indigestie of brandend maagzuur gebruiken, moeten hun arts of apotheker verwittigen.

De patiënten mogen geen andere protonpompremmer of H_2-antihistaminicum gelijktijdig innemen.

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

De patiënten moeten geïnformeerd worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te geven. De patiënten kunnen na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol symptomatische verlichting beginnen ondervinden, maar het kan nodig zijn om het geneesmiddel gedurende 7 dagen in te nemen om een volledige controle van het brandend maagzuur te bereiken. De patiënten mogen pantoprazol niet innemen als preventief geneesmiddel.

<u>Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën</u>
Een verminderde zuurtegraad van de maag, tengevolge van om het even welk middel - inclusief protonpompinhibitoren -, verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in de gastro-intestinale tractus. De behandeling met zuurremmende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals Salmonella, Campylobacter of Clostridium difficile.

<u>Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)</u>
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 gezondheidszorgwerker te

overwegen de behandeling met Maalox Control stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Ernstige cutane ongewenste reacties (SCAR's)
Er werden ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson syndroom (SJS) , Lyell-syndroom, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) , gemeld tijdens de behandeling met pantoprazol (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidmanifestaties en nauwlettend in de gaten gehouden worden. Indien SCAR's worden waargenomen, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Kounis-syndroom
Er werden gevallen van het Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die kan leiden tot myocardinfarct en overlijden, gemeld met pantoprazol (zie rubriek 4.8). Symptomen kunnen onder meer borstkaspijn zijn, die optreedt samen met een allergische reactie. Onmiddellijke medische behandeling en toezicht zijn vereist.

Sojalecithine
Dit geneesmiddel bevat lecithine afgeleid van sojaolie. Als u allergisch bent voor aardnoten of soja, gebruik dit geneesmiddel niet.

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

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

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 Maalox Control 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 alleen bedoeld voor kortdurend gebruik (tot maximaal 4 weken) (zie rubriek 4.2). Waarschuw patiënten voor de bijkomende risico's van langdurig gebruik van geneesmiddelen en benadruk de noodzaak van een voorschrift en regelmatige controle.

Bij langdurig gebruik worden de volgende bijkomende risico's als relevant beschouwd:

Invloed op de absorptie van vitamine B12

Pantoprazol, zoals alle antacida, kan de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) doen afnemen, als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met verminderde lichaamsvoorraad of risicofactoren voor verminderde absorptie van vitamine B12 bij langdurige behandeling of als respectieve klinische symptomen worden waargenomen.

Botbreuken:

Protonpompremmers, met name bij gebruik van hoge doses of gedurende langere tijd (> 1 jaar), kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur in beperkte mate verhogen, in het bijzonder bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatieonderzoeken suggereren dat protonpompremmers het algehele risico op breuken met 10-40%.kunnen verhogen Een deel van deze

verhoging kan het gevolg zijn van andere risicofactoren. Patiënten die risico lopen op osteoporose, dienen volgens huidige klinische richtlijnen te worden verzorgd en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

Hypomagnesiëmie:

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die ten minste gedurende drie maanden en in de meeste gevallen gedurende een jaar met protonpompremmers zoals pantoprazol werden behandeld. Hierbij kunnen ernstige gevallen van hypomagnesiëmie optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid, en ventriculaire aritmie, maar deze kunnen sluipendbeginnen en daarom niet worden opgemerkt. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumvervangende behandeling en stopzetting van de betreffende protonpompremmer.

Bij patiënten waarvan wordt verwacht dat zij langdurig zullen worden behandeld, of die protonpompremmers gebruiken in combinatie met digoxine of met geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moet een meting van de magnesiumspiegels overwogen worden voorafgaand aan de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van pantoprazol op de absorptie van andere geneesmiddelen
Maalox Control kan de absorptie verminderen van actieve stoffen waarvan de biologische beschikbaarheid afhankelijk is van de pH in de maag (bijv. ketoconazol).

Hiv-proteaseremmers
De gelijktijdige toediening van pantoprazol is gecontra-indiceerd met hiv-proteaseremmers, waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure intragastrische pH, zoals atazanavir, nelfinavir; als gevolg van een significante afname in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.3).

Coumarine antistollingsmiddelen (fenprocoumon of warfarine)
Hoewel geen interacties werden aangetoond in klinische farmacokinetische studies bij de gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, werden enkele geïsoleerde gevallen van veranderingen van de INR (International Normalised Ratio) gemeld in de post-marketing periode bij gelijktijdige toediening. Bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bijv. fenprocoumon of warfarine), is het bijgevolg aanbevolen om de protrombinetijd/INR te controleren na het begin en het einde van de behandeling of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

Methotrexaat
Gelijktijdig gebruik van methotrexaat aan een hoge dosis (bv. 300 mg) en protonpompremmers bleek de concentraties van methotrexaat bij sommige patiënten te verhogen. Daarom moet in gevallen waarin methotrexaat aan hoge doses wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis, een tijdelijke stopzetting van pantoprazol worden overwogen.

Andere onderzoeken naar interacties
Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymsysteem. Onderzoeken naar interacties met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline en een oraal contraceptivum op basis van levonorgestrel en ethinylestradiol toonden geen klinische significante interacties aan.

Nochtans kan een interactie van pantoprazol met andere stoffen die gemetaboliseerd worden door hetzelfde enyzmsysteem niet uitgesloten worden.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

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 leverden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Maalox Control mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Pantoprazol/metabolieten zijn geïdentificeerd in moedermelk. Het effect van pantoprazol op pasgeborenen/zuigelingen is niet bekend. Maalox Control mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Er was geen bewijs van een aangetaste vruchtbaarheid na de toediening van pantoprazol in onderzoeken bij dieren (zie rubriek 5.3).

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

Maalox Control heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.
Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen echter voorkomen (zie rubriek 4.8). Indien ze deze bijwerkingen vertonen, mogen de patiënten geen voertuig besturen of geen machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Men kan verwachten dat ongeveer 5 % van de patiënten bijwerkingen zal vertonen. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, die allebei voorkomen bij ongeveer 1% van de patiënten.

Bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met pantoprazol.

In de volgende tabel worden bijwerkingen gerangschikt onder de MedDRA-frequentieclassificatie:

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

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

Frequentie	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Systeem/orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie Leukopenie, pancytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid (waaronder anafylactische		

			reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemieën en stijgingen van lipiden (triglyceriden, cholesterol); veranderingen in gewicht		Hyponatriëmie, Hypomagne-siëmie; Hypocalciëmie in combinatie met hypomagne siëmie
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinatie; verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Visusstoornissen/wazig zicht		
Hartaandoeningen					Kounis-syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; opgezette buik en opgeblazen gevoel; constipatie; droge mond; pijn en last in de bovenbuik			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Gestegen leverenzymen (transaminasen; γ-GT)	Gestegen bilirubine		Hepatocellulaire schade; geelzucht; hepatocellulaire insufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag/ exantheem/ eruptie; jeuk	Urticaria, angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom (SJS); Lyell syndroom; Multiform erytheem; fotosensibiliteit; Subacute cutane lupus erythematosus, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- en wervelkolomfracturen	Artralgie; myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen					Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en		Asthenie,	Gestegen		

toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid en malaise	lichaamstemperatuur; perifeer oedeem		

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:

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

4.9 Overdosering

Dosissen tot 240 mg die over een periode van 2 minuten intraveneus werden toegediend, werden goed verdragen.
Aangezien pantoprazol sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuur-gerelateerde aandoeningen, protonpompinhibitoren, ATC-code: A02BC02

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

Pantoprazol wordt omgezet tot zijn actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, in het zure milieu in de pariëtale cellen waar het vervolgens het H+, K+-ATPase enzym remt, d.w.z. het laatste stadium van de productie van zoutzuur in de maag.
De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. Bij de meeste patiënten verdwijnen de symptomen van brandend maagzuur en zure reflux binnen 1 week. Pantoprazol verlaagt de zuurtegraad in de maag en hierdoor stijgt gastrine evenredig met de verlaging van de zuurtegraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich bindt aan het enzym distaal van het celreceptor niveau, kan het de zoutzuursecretie remmen onafhankelijk van de stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is hetzelfde ongeacht of het werkzame bestanddeel oraal of intraveneus wordt toegediend.

De nuchtere gastrinespiegels stijgen gedurende toediening van pantoprazol. Bij kortdurend gebruik overschrijden ze meestal niet de bovengrens van de normale waarden. Bij langdurige behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een overdreven stijging treedt echter alleen op in geïsoleerde gevallen. Als gevolg hiervan wordt bij langdurige behandeling in een minderheid van de gevallen een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen (eenvoudige tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd, de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden 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
In een retrospectieve analyse van 17 studies bij 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol in monotherapie, werden de symptomen die geassocieerd zijn met zure reflux, bijv. brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest na 2 weken minstens één keer een symptoom van zure reflux geregistreerd zijn. De diagnose van GORD in deze studies was gebaseerd op endoscopische evaluatie, met uitzondering van één studie waarin de inclusie van de patiënten gebaseerd was op de symptomatologie alleen. In deze studies bedroeg het percentage patiënten die volledige verlichting van brandend maagzuur vertoonden na 7 dagen tussen 54,0% en 80,6% in de pantoprazol groep. Na 14 en 28 dagen werd volledige verlichting van brandend maagzuur bereikt bij 62,9% tot 88,6% en 68,1% tot 92,3% van de patiënten respectievelijk.

Voor de volledige verlichting van zure oprispingen werden gelijkaardige resultaten verkregen als voor brandend maagzuur. Na 7 dagen bedroeg het percentage patiënten die volledige verlichting van zure oprispingen vertoonden, 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.

Pantoprazol bleek consistent superieur te zijn ten opzichte van placebo en H2RA en non-inferieur ten opzichte van andere PPIs. De percentages symptoomverlichting van zure reflux waren grotendeels onafhankelijk van het initiële stadium van GORD.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie
Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bleek ongeveer 77% te bedragen. Gemiddeld worden ongeveer 2,0 – 2,5 uur na toediening (t_{max}) van een eenmalige orale dosis van 20 mg de maximale serumconcentraties (C_{max}) van ongeveer 1−1,5 µg/ml bereikt, en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening. De 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 bedraagt 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. Omwille van de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen van de pariëtale cellen, is de eliminatiehalfwaardetijd niet gecorreleerd met de veel langere werkingsduur (remming van de zuursecretie).

De renale eliminatie is de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80 %) voor de metabolieten van pantoprazol; de rest wordt uitgescheiden met de feces. De belangrijkste metaboliet in zowel serum als urine is

desmethylpantoprazol dat geconjugeerd is met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan deze van pantoprazol.

Speciale populatiegroepen
Nierfunctiestoornissen
Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie (met inbegrip van patiënten onder dialyse die slechts verwaarloosbare hoeveelheden van pantoprazol verwijdert). Zoals bij gezonde personen is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Hoewel de belangrijkste metaboliet een langere halfwaardetijd (2-3 uur) heeft, is de excretie nog steeds snel en bijgevolg treedt er geen accumulatie op.

Leverfunctiestoornissen
Na toediening van pantoprazol aan patiënten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klassen A, B en C), namen de halfwaardetijden toe tussen 3 tot 7 uur en de AUC waarden stegen met een factor 3-6, terwijl de C_{max} slechts lichtjes verhoogd was met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde personen.

Oudere personen
De lichte stijging van de AUC en de C_{max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere personen 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 conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening en genotoxiciteit.

In 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten, werden neuro-endocriene neoplasmata 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 werd nauwgezet onderzocht, en bevestigt de conclusie dat dit een secundaire reactie is op de sterk gestegen serum gastrinespiegels die optreden tijdens een chronische behandeling met hoge dosissen bij de rat.

In 2 jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (alleen in één studie bij ratten) en bij vrouwelijke muizen; dit werd geïnterpreteerd als het gevolg van de hoge metabole afbraak van pantoprazol in de lever.
In een studie gedurende 2 jaar werd een lichte toename van neoplastische veranderingen van de schildklier waargenomen in de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata is geassocieerd met de veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de ratten die door pantoprazol geïnduceerd worden. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen schadelijke effecten op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten om de ontwikkeling van botten te beoordelen, werden tekenen van toxiciteit (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde gewichtstoename en verminderde botgroei) bij nakomelingen waargenomen bij blootstellingen (Cmax) van ongeveer 2x de menselijke klinische blootstelling. Aan het eind van de herstelfase waren de botparameters tussen de groepen vergelijkbaar; ook de lichaamsgewichten hadden een trend naar reversibiliteit na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De verhoogde mortaliteit is alleen gemeld bij nakomelingen van ratten die nog niet gespeend zijn (tot 21 dagen oud), waarvan wordt geschat dat ze overeenkomen met zuigelingen tot 2 jaar oud. De relevantie van deze bevinding voor de pediatrische populatie is onduidelijk. Een eerder peri-postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses vond geen bijwerkingen aan 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5mg/kg in dit onderzoek.

Onderzoeken toonden geen bewijs van een verminderde fertiliteit of teratogene effecten. Bij de rat werd de penetratie in de placenta onderzocht; deze bleek toe te nemen bij gevorderde dracht. Bijgevolg neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus toe kort voor de geboorte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Maltitol (E965),
Crospovidon type B,
Natrium carmellose,
Watervrij natriumcarbonaat,
Calciumstearaat.

Omhulling:
Poly(vinylalcohol),
Talk,
Titaandioxide (E 171),
Macrogol 3350,
Sojalecithine,
Geel ijzeroxide (E 172),
Watervrij natriumcarbonaat,
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
(dispersie bevat polysorbaat 80 en natriumlaurylsulfaat),
Triethylcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Alu-Alu blisterverpakkingen: 3 jaar.
HDPE flessen: 3 jaar.

Na eerste opening van de fles, het geneesmiddel binnen de 3 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

oPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen die 7, 14 maagsapresistente tabletten bevatten of HDPE flessen met PP sluiting met droogmiddel compartiment die 7, 14 maagsapresistente tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

Opella Healthcare Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

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

oPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen :BE383905
HDPE flessen: BE383896

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24.01.2011
Datum van laatste verlenging:17.11.2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2026
Goedkeuringsdatum FAGG : 06/2026