

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

Ipraalox, 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 maltitol, 0,345 mg soyalecithine (afkomstig van sojaolie) en maximaal 1,84 mg natrium. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente tablet.

Ovale, gele maagsapresistente tabletten van ongeveer 8,2 x 4,4 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur, zuurregurgitatie) 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 gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van de symptomen te bereiken. Zodra volledige symptoomverlichting bereikt is, 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 2 weken van continue behandeling, moet de patiënt geadviseerd worden om een arts te raadplegen.

#### Speciale populaties

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Wijze van toediening

Ipraalox, 20 mg maagsapresistente tabletten mogen niet gekauwd of fijn gemaakt worden, en moeten voor een maaltijd in hun geheel met vloeistof ingeslikt worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolen, pinda's, soja of voor één van de andere in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van Ipraalox 20 mg wordt niet aanbevolen met HIV-proteaseremmers waarvoor absorptie afhankelijk is van zure intragastrische pH, zoals atazanavir, nelfinavir; vanwege een significante vermindering in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

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

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 gastro-intestinale chirurgie hebben gehad.
- ze een continue symptomatische behandeling voor indigestie of brandend maagzuur krijgen gedurende minstens 4 weken.
- 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 recent 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 contact opnemen met hun apotheker of arts.

Patiënten mogen niet gelijktijdig een andere protonpompremmer of H<sub>2</sub>-receptorantagonist gebruiken. Patiënten moeten hun arts raadplegen voordat ze dit geneesmiddel innemen als ze een endoscopie of ureumademtest moeten ondergaan.

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te geven.

Patiënten kunnen na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol symptomatische verlichting beginnen te ondervinden, maar het kan nodig zijn het geneesmiddel gedurende 7 dagen in te nemen om een volledige controle van het brandend maagzuur te bereiken. Patiënten mogen pantoprazol niet innemen als preventief geneesmiddel.

##### Door bacteriën veroorzaakte gastro-intestinale infecties

Een verminderde zuurgraad van de maag, als gevolg van welk middel dan ook (inclusief protonpompinhibitoren), verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in de gastro-intestinale tractus. Behandeling met zuurremmende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals Salmonella, Campylobacter of Clostridium difficile.

##### Subacute cutane lupus erythematoses (SCLE)

Protonpompremmers zijn geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Als letsels zich voordoen, met name op zon blootgestelde gebieden van de huid, en gepaard gaande met gewrichtspijn, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp zoeken en de zorgverlener zou moeten overwegen om te stoppen met Ipraalox. Wanneer na eerdere behandeling met een protonpompremmer SCLE is opgetreden, is er een hoger risico op SCLE bij behandeling met andere protonpompremmer.

##### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), Lyell-syndroom, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, en geneesmiddelreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld in verband met behandeling met pantoprazol (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidverschijnselen en nauwlettend worden gecontroleerd. Indien SCAR's worden waargenomen, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

#### Kounis-syndroom

Gevalen van Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die kan leiden tot een hartinfarct en overlijden, zijn gemeld met pantoprazol (zie rubriek 4.8). Symptomen kunnen zijn: pijn op de borst die optreedt in combinatie met een allergische reactie. Onmiddellijke medische behandeling en toezicht zijn verplicht.

#### Sojalecithine

Dit geneesmiddel bevat lecithine afkomstig uit sojaolie. Als u allergisch bent voor pinda's of soja mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Maltitol

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

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, waardoor 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 Ipraalox 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 voor een recept en regelmatige controles moet worden benadrukt.

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

#### Invloed op vitamine B12-absorptie

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

#### Botfractuur

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

### Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende ten minste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, werden behandeld met een protonpompremmers zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, maar deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie kan veroorzaken (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor het begin van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

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

Effect van pantoprazol op de absorptie van andere geneesmiddelen  
Ipraalox kan de absorptie verminderen van geneesmiddelen waarvan de biologische beschikbaarheid afhankelijk is van de pH van de maag (bijvoorbeeld 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 substantiële reductie van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.3).

### Coumarine-anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel in klinische farmacokinetische studies geen interacties werden aangetoond bij de gelijktijdige toediening met fenprocoumon of warfarine, werden in de post-marketing periode enkele geïsoleerde gevallen van veranderingen van de International Normalised Ratio (INR) gemeld bij gelijktijdige toediening. Bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bijvoorbeeld fenprocoumon of warfarine), wordt daarom controle van de protrombinetijd/INR aanbevolen na de start, de stopzetting of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

### Methotrexaat

Gemeld is dat gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten de methotrexaatspiegels verhoogt. Daarom moet misschien in gevallen waarin een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld kanker en psoriasis, een tijdelijke staking van het gebruik van pantoprazol worden overwogen.

### Andere onderzoeken naar interacties

Pantoprazol wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd via het cytochroom P450-enzymstelsel.

Onderzoeken naar interacties met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline en een oraal anticonceptivum dat levonorgestrel en ethinyloestradiol, onthulden geen klinisch significante interacties.

Echter, interacties van Pantoprazol met geneesmiddelen die ook via deze enzymstelsel worden gemetaboliseerd, zijn niet uitgesloten

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. Ipraalox mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Pantoprazol/metabolieten zijn geïdentificeerd in de moedermelk bij de mens. Dierstudies hebben uitscheiding. Het effect van pantoprazol bij pasgeborenen/zuigelingen is onbekend. Ipraalox 20 mg mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Dierstudies tonen geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol (zie rubriek 5.3).

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ongeveer 5% van de patiënten kan bijwerkingen ervaren. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beiden optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

### Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met pantoprazol.

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

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  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 pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring

<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Systeem/orgaan-klasse</b>					
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en		

			anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie Hypocalciëmie in verband met hypomagnesemie
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinatie; Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals verergering van deze symptomen indien aanwezig)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Hartaandoeningen					Kounis-syndroom
Maagdarmsstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (goed-aardig)	Diarree; Misselijkheid braken; Abdominale distensie en opzwellings; Constipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, $\gamma$ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepato-cellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash exantheem eruptie; Pruritus	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom (SJS); Syndroom van Lyell; Erythema multiforme; Fotosensibiliteit; Subacute cutane lupus erythematodes; Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4.)

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Fractuur van pols, heup en wervelkolom.	Artralgie; Myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen					Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Lichaams-temperatuur verhoogd; 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 aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **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 tekenen 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 zuurgerelateerde aandoeningen, protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

#### Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van zoutzuur in de maag inhibeert 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-enzym remt (het laatste stadium van de productie van zoutzuur in de maag).

Deze 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 zuurgraad in de maag en hierdoor stijgt gastrine evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich distaal ten opzichte van de receptor bindt aan het enzym, kan het de zoutzuursecretie remmen onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is hetzelfde ongeacht of het werkzame bestanddeel oraal of intraveneus wordt toegediend.

Pantoprazol doet de gastrinewaarden in nuchtere toestand toenemen. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Bij langdurige behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve stijging treedt echter alleen op in geïsoleerde gevallen. Als gevolg hiervan wordt bij langdurige behandeling in een klein aantal gevallen een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen (eenvoudige tot adenomateuze 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, bijvoorbeeld 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 pantoprazolgroep. Na 14 en 28 dagen werd volledige verlichting van brandend maagzuur bereikt bij respectievelijk 62,9% tot 88,6% en 68,1% tot 92,3% van de patiënten.

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 H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en non-inferieur ten opzichte van andere PPI's. De mate van symptoomverlichting van zure reflux was grotendeels onafhankelijk van het initiële stadium van GORD.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Absorptie

Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gemiddeld worden ongeveer 2,0 – 2,5 uur na toediening (t<sub>max</sub>) van een eenmalige orale dosis van 20 mg de maximale serumconcentraties (C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>), maar verhoogde de variabiliteit van de lag-tijd (t<sub>lag</sub>).

#### 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 deze 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 die worden gedialyseerd, waardoor slechts verwaarloosbare hoeveelheden pantoprazol worden verwijderd). Net als 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 treedt er dus geen accumulatie op.

#### *Leverfunctiestoornissen*

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

#### *Ouderen*

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 geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de sterk gestegen serumgastrinespiegels 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 (slechts 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 één 2 jaar durende studie 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 wordt 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, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen waargenomen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) bij blootstellingen (C<sub>max</sub>) 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 rattjongen vóór 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. Onderzoeken toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten. Penetratie van de placenta werd onderzocht bij ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Daardoor is de concentratie pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte verhoogd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Maltitol (E 965),  
Crospovidon type B,  
Natriumcarmellose,  
Watervrij natriumcarbonaat,  
Calciumstearaat.

#### Omhulling

Polyvinyl alcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd  
Talk,  
Titaniumdioxide (E 171),  
Macrogol 3350,  
Sojalecithine,  
Geel ijzeroxide (E 172),  
Watervrij natriumcarbonaat,  
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) (dispersie bevat polysorbaat 80 en natriumlaurylsulfaat),  
Triëthylcitraat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na eerste opening van de fles, het geneesmiddel binnen 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 met 7 of 14 maagsapresistente tabletten, of HDPE flessen met PP dop met droogmiddel met 7 of 14 maagsapresistente 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**

Opella Healthcare France SAS  
157 avenue Charles de Gaulle  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankrijk

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

RVG 105944

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2011  
Datum van laatste verlenging: 17 november 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 juli 2023