



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol-Micro Labs 40 mg magensaftresistente Tabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Tablette enthält: 40 mg Pantoprazol (in Form von Natriumessquihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Tablette mit magensaftresistentem Überzug.

Gelbe, ovale, beidseitig gewölbte magensaftresistente Tablette, Ebene auf beiden Seiten.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol-Micro Labs 40 mg magensaftresistente Tabletten wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet für:

- Refluxösophagitis

Pantoprazol-Micro Labs 40 mg magensaftresistente Tabletten wird bei Erwachsenen angewendet für:

- Eradikation von *Helicobacter pylori* (H. pylori) in Kombination mit geeigneter Antibiotikabehandlung bei Patienten mit H. pylori-assoziierten Ulcera.
- Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi.
- Zollinger-Elison-Syndrom und andere hypersekretorische Erkrankungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Refluxösophagitis

Eine Tablette Pantoprazol Natrium 40 mg pro Tag. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf zwei Tabletten erhöht werden (Erhöhung auf 2 Tabletten Pantoprazol Natrium 40 mg täglich), insbesondere wenn der Patient auf keine andere Behandlung anspricht. Zur Behandlung einer Refluxösophagitis ist in der Regel eine vierwöchige Behandlungszeit erforderlich. Sollte dies nicht ausreichen, heilt sie normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen aus.

Erwachsene:

Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit geeigneter Antibiotikabehandlung

Bei H. pylori-positiven Patienten mit Ventricular- oder Duodenalulcera sollte die Eradikation des Keims durch eine Kombinationstherapie erfolgreich sein. Offizielle Richtlinien (z.B. nationale Empfehlungen) zur Antibakterienresistenz und zu Gebrauch und Verschreibung von antibakteriellen Wirkstoffen bitte beachten. Je nach Resistenzmuster empfehlen wir zur Eradikation von H. pylori folgende Kombinationen:

Diese Kombinationen haben sich als wirksam erwiesen:

- Pantoprazol Natrium 40 mg zweimal täglich plus 1000 mg Amoxicillin zweimal täglich und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich
- Pantoprazol Natrium 40 mg zweimal täglich plus 400-500 mg Metronidazol zweimal täglich (oder 500 mg Tinidazol) und 250-500 mg Clarithromycin zweimal täglich
- Pantoprazol Natrium 40 mg zweimal täglich plus 1000 mg Amoxicillin zweimal täglich und 400-500 mg Metronidazol zweimal täglich (oder 500 mg Tinidazol)

Bei der Kombinationstherapie zur Eradikation einer H. pylori-Infektion soll die zweite Pantoprazol Natrium Tablette eine Stunde vor dem Abendessen eingenommen werden. Die Kombinationstherapie wird generell 7 Tage durchgeführt und kann um weitere 7 Tage bis zu einer Gesamtdauer von zwei Wochen verlängert werden. Sollte zur Ausheilung der Ulcera eine weitere Behandlung mit Pantoprazol indiziert sein, bitte die Dosierungsempfehlungen für Ulcera duodeni und Ulcera ventriculi beachten.

Sollte eine Kombinationstherapie nicht in Frage kommen, beispielsweise aufgrund eines negativen H. pylori-Tests, gelten die folgenden Richtlinien für eine Pantoprazol Natrium-Monotherapie:

Behandlung eines Ulcus ventriculi

Eine Tablette Pantoprazol Natrium 40 mg pro Tag. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf zwei Tabletten erhöht werden, insbesondere wenn der Patient auf keine andere Behandlung anspricht. Zur Behandlung Ulcus ventriculi ist in der Regel eine vierwöchige Behandlungszeit erforderlich. Sollte dies nicht ausreichen, heilt sie normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen aus.

Behandlung eines Ulcus duodeni

Eine Tablette Pantoprazol Natrium 40 mg pro Tag. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf zwei Tabletten erhöht werden (Erhöhung auf zwei Tabletten Pantoprazol Natrium

40 mg täglich), insbesondere wenn der Patient auf keine andere Behandlung anspricht. Zur Behandlung eines Ulcus duodeni ist in der Regel eine zweiwöchige Behandlungszeit erforderlich. Sollte dies nicht ausreichen, heilt sie normalerweise innerhalb weiterer 2 Wochen aus.

Zollinger-Elison-Syndrom andere hypersekretorische Erkrankungen

Beim Langzeitmanagement des Zollinger-Elison-Syndroms und anderer hypersekretorischer Erkrankungen sollen die Patienten die Therapie mit einer täglichen Dosis von 80 mg (2 Tabletten Pantoprazol Natrium 40 mg) beginnen. Danach kann die Dosis entsprechend der gemessenen Magensäuresekretion hinauf- oder hinuntertitriert werden. Bei Dosierungen von mehr als 80 mg pro Tag sollte die Einnahme zweimal täglich erfolgen. Kurzfristig kann die Tagesdosis auch über 160 mg Pantoprazol pro Tag liegen, sollte aber zur Kontrolle der Säureproduktion nicht länger als nötig angewendet werden.

Die Behandlungsdauer für Zollinger-Elison-Syndrom und andere hypersekretorische Erkrankungen ist unbegrenzt und sollte sich nach den klinischen Bedürfnissen richten.

Besondere Patientengruppe

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Pantoprazol Natrium 40 mg wird zum Einsatz bei Kindern unter zwölf Jahren nicht empfohlen, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung notwendig. Pantoprazol Natrium 40 mg darf bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zur Kombinationsbehandlung zur Eradikation von H. pylori eingesetzt werden, da zurzeit nicht genügend Daten über Wirkung und Sicherheit von Pantoprazol Natrium 40 mg in der Kombinationsbehandlung für diese Patienten vorliegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die tägliche Dosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette 20 mg Pantoprazol) soll bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion nicht überschritten werden. Pantoprazol Natrium 40 mg darf bei Patienten mit mittelschwerer bis starker Einschränkung der Leberfunktion nicht zur Kombinationsbehandlung zur Eradikation von H. pylori eingesetzt werden, da zurzeit nicht genügend Daten über Wirkung und Sicherheit von Pantoprazol Natrium 40 mg in der Kombinationsbehandlung für diese Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten unzerkaut und unzerbrochen als Ganzes 1 Stunde vor einer Mahlzeit mit etwas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder in Kombination verwendete Präparate.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollten während der Behandlung mit Pantoprazol die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere bei Langzeitanwendung. Sollten die Leberenzymwerte ansteigen, sollte die Pantoprazoltherapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinationstherapie

Bei Kombinationstherapien bitte die Zusammenfassungen der Produktmerkmale der jeweiligen Arzneimittel beachten.

Bösartige Magenkrankungen

Ein symptomatisches Ansprechen auf Pantoprazol kann die Symptome bösartiger Magenkrankungen maskieren und so die Diagnosestellung verzögern. Bei Auftreten alarmierender Symptome (z. B. beträchtlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Teerstühle) sowie bei vorhandenem Verdacht auf ein Magenulcus muss eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden.

Bei Fortdauer der Symptome trotz entsprechender Behandlung müssen weitere Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung von HIV-Proteasehemmern

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern, deren Absorption von einem sauren Magen-pH-Wert abhängig ist wie z. B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Auswirkungen auf die Resorption von Vitamin-B12

Bei Patienten mit Zollinger-Elison-Syndrom und anderen hypersekretorischen Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung erfordern, kann Pantoprazol wie alle Säure blockierenden Arzneimittel zu einer Hypo- oder Achlorhydrie und damit zu verminderter Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) führen. Dies muss bei Patienten mit Vitamin B12-Mangel oder mit erhöhtem Risiko für einen Vitamin B12-Mangel bei einer Langzeittherapie oder bei Beobachtung entsprechender Symptome beachtet werden.

Langzeitbehandlung

Bei einer Langzeitbehandlung, insbesondere bei einer Behandlungsdauer von über einem Jahr, sollten die Patienten unter regelmäßiger Beobachtung stehen.

Knochenbruch

Protonenpumpenhemmer, insbesondere in hoher Dosierung und über lange Behandlungszeiträume (>1 Jahr), können zu einem leicht erhöhten Risiko für Hüft-, Handgelenks- und Wirbelfrakturen führen, insbesondere bei älteren Personen oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das Gesamtrisiko für Frakturen um 10–40% erhöhen können. Dieser Steigerung liegen möglicherweise andere Risikofaktoren zugrunde. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten in Übereinstimmung mit den aktuellen klinischen Leitlinien behandelt werden und adäquate Mengen Vitamin D und Kalzium zu sich nehmen.

Bakterielle Gastrointestinalinfekte

Eine Behandlung mit Pantoprazol Natrium 40 mg kann das Risiko von Magen-Darm-Infekten durch Bakterien wie *Salmonella*, *Campylobacter* und *C. difficile* leicht erhöhen.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs: severe cutaneous adverse reactions), einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Pantoprazol mit unbekannter Häufigkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Pantoprazol sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämien wurden sehr selten bei Patienten beobachtet, die mindestens drei Monate, in den meisten Fällen ein Jahr mit Protonenpumpenhemmern wie Pantoprazol behandelt worden waren. Es können schwerwiegende Manifestationen einer Hypomagnesiämie, z.B. Fatigue, Tetanie, Delirium, Krampfanfälle, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmien auftreten, die unter Umständen unauffällig beginnen und übersehen werden. Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie und Hypomagnesiämie-assoziierte Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des Protonenpumpenhemmers.

Bei Patienten, bei denen eine längere Behandlung zu erwarten ist, oder die Protonenpumpenhemmer zusammen mit Digoxin oder Medikamenten einnehmen, die eine Hypomagnesiämie (z.B. Diuretika) verursachen können, sollte eine Messung der Magnesiumwerte vor dem Beginn und in periodischen Abständen während der Behandlung mit Protonenpumpenhemmern in Erwägung gezogen werden.

Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLÉ)

Protonenpumpenhemmer sind in sehr seltenen Fällen mit SCLÉ verbunden. Wenn Läsionen auftreten, insbesondere in Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt sind, und wenn diese durch Gelenkschmerzen begleitet werden, sollte der Patient umgehend medizinische Hilfe aufsuchen und der Arzt sollte einen Abbruch der Pantoprazol 40 mg Einnahme in Erwägung ziehen. SCLÉ kann nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer das Risiko von SCLÉ mit anderen Protonenpumpenhemmern erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Pantoprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Aufgrund seiner gründlichen und andauernden Hemmung der Magensäuresekretion kann Pantoprazol die Resorption von Medikamenten mit pH-abhängiger Bioverfügbarkeit



beeinträchtigen, z.B. einige azolbasierte Fungizide wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib.

HIV-Proteasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern, deren Resorption von einem sauren Magen-pH-Wert abhängig ist, wie z.B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Falls eine Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, werden engmaschige medizinische Kontrolluntersuchungen (z. B. Viruslast) empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag sollte nicht überschritten werden. Die Anpassung der Dosis der HIV-Proteasehemmer kann erforderlich sein.

Cumarin Antikoagulantien (Phenprocoumon (Marcumar) oder Warfarin)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon beeinflusst nicht die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert. Jedoch wurde vereinzelt von Patienten, die gleichzeitig PPI und Warfarin oder Phenprocoumon erhielten, über eine erhöhte INR und Prothrombinzeit berichtet. Erhöhte INR- und Prothrombin-Werte können zu unnatürlichen Blutungen, bis hin zum Tode, führen. Daher werden bei Patienten, die mit Pantoprazol und Warfarin oder Phenprocoumon behandelt werden, Kontrolluntersuchungen auf erhöhte INR-Werte und Prothrombinzeit empfohlen.

Methotrexat

Bei der gleichzeitigen Anwendung von hohen Dosen Methotrexat (z.B. 300 mg) zusammen mit Protonenpumpenhemmern wurde von erhöhten Methotrexatleveln in manchen Patienten berichtet. Bei Therapien, bei denen hohe Methotrexat-Dosen angewendet werden, z.B. Krebs und Psoriasis, sollte deshalb eine zeitweise Aussetzung der Pantoprazol-Gabe erwogen werden.

Weitere Studien zu Wechselwirkungen

Pantoprazol wird in der Leber weitgehend vom Cytochrom P450-Enzymsystem metabolisiert. Das geschieht vor allem durch Demethylierung durch CYP2C19, Oxidierung durch CYP3A4 und andere Mechanismen.

Studien zu Arzneimitteln, die auch über diese metabolischen Pfade abgebaut werden – wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und oralen Kontrazeptiva – zeigten keine bedeutsamen klinischen Nebenwirkungen.

Eine Interaktion von Pantoprazol mit anderen Arzneimitteln oder Verbindungen, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse einer Reihe von Wechselwirkungsstudien belegen, dass Pantoprazol keine Auswirkung auf den Abbau von Wirkstoffen hat, die von CYP1A2 (Koffein, Theophyllin), CYP2C9 (Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (Metoprolol), CYP2E1 (Ethanol) metabolisiert werden und auch keine Störungen der p-Glycoprotein-abhängigen Resorption von Digoxin auftreten.

Es gab keine Wechselwirkung mit gleichzeitig verabreichten Antazida.

Des Weiteren wurden Wechselwirkungsstudien zur begleitenden Verabreichung einschlägiger Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin). Dabei wurden keine nennenswerten Wechselwirkungen festgestellt.

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren oder induzieren

Inhibitoren von CYP2C19, wie Fluvoxamin, können die systemische Pantoprazolkonzentration erhöhen. Eine Dosisreduktion kann bei Patienten, die unter einer Langzeitbehandlung mit einer hohen Dosis Pantoprazol stehen oder die Leberfunktionsstörungen aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen wie Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), können den Plasmaspiegel von Protonenpumpenhemmern über diese Enzymsysteme reduzieren.

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Laboruntersuchungen

Es gibt Berichte über falsch-positive Ergebnisse bei einigen Urin-Screening-Tests für Tetrahydrocannabinol (THC) bei Patienten, die Pantoprazol erhalten. Eine alternative Bestätigungsmethode sollte in Betracht gezogen werden, um positive Ergebnisse zu verifizieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin.

Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt.

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Pantoprazol-Micro Labs 40 mg magensaftresistente Tabletten während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die

Muttermilch beim Menschen vor, jedoch wurde über die Ausscheidung in die Muttermilch berichtet. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen oder die Therapie mit Pantoprazol-Micro Labs 40 mg magensaftresistente Tabletten unterbrochen/auf die Therapie mit Pantoprazol-Micro Labs 40 mg magensaftresistente Tabletten verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol-Micro Labs 40 mg magensaftresistente Tabletten für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentellen Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität nach Gabe von Pantoprazol (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pantoprazol hat keinen oder nur einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unerwartete Reaktionen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall sollte der Patient weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Mit unerwünschten Nebenwirkungen (ADRs) kann bei etwa 5% der Patienten gerechnet werden.

In der untenstehenden Tabelle werden bei Pantoprazol aufgetretene Nebenwirkungen nach Häufigkeit entsprechend der folgenden Klassifikation aufgelistet:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (aufgrund der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

Die in der Zeit nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen lassen sich nicht in die ADR-Häufigkeitskategorien einordnen und werden deshalb unter der Kategorie „Häufigkeit unbekannt“ erwähnt.

Innerhalb der jeweiligen Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schwere in absteigender Reihenfolge geordnet.

Tabelle 1 zeigt Nebenwirkungen auf Pantoprazol in klinischen Versuchen und nach Markteinführung.



Tabelle 1: Nebenwirkungen auf Pantoprazol in klinischen Versuchen und nach Markteinführung.

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Systemorganklasse					
Störungen des Blut- und Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie, Panzytopenie	
Störungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschl. Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock)		
Störungen des Ernährungsstoffwechsels			Hyperlipidämie und erhöhte Fettsäurewerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichts-veränderungen		Hyponatriämie Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) Hypokalzämie in Zusammenhang mit Hypomagnesiämie, Hypokalämie
Psychische Störungen		Schlafstörungen	Depression (und deren Verschlimmerung)	Desorientiertheit (und deren Verschlimmerung)	Halluzinationen; Verwirrtheit (vor allem bei prädisponierten Patienten sowie Verschlimmerung bereits vorhandener Symptome)
Störungen des Nervensystems		Kopfschmerzen; Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen (verschommenes Sehen)		
Störungen im Gastrointestinaltrakt	Fundusdrüsenpolypen (gutartig)	Durchfall; Übelkeit/ Erbrechen; Blähungen; Obstipation; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und Unwohlsein			Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenstörungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)	Bilirubinspiegel erhöht		Schädigung von Hepatozyten; Ikterus; Untergang von Hepatozyten
Erkrankungen von Haut und subkutanem Gewebe		Ausschlag/Exanthem/Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom (TEN); Erythema multiforme; Fotosensitivität; Subakut kutaner Lupus erythematodes (SCLE) Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen des Muskuloskelettsystems und des Bindegewebes		Hüft-, Handgelenks- oder Wirbelfrakturen (siehe Abschnitt 4.4)	Gelenk- und Muskelschmerzen		Muskelkrämpfe als Folge der Elektrolytstörungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:					Tubulo-interstitielle Nephritis (TIN; mit möglicher Progression zum Nierenversagen)
Genitalsystem und Brüste			Gynäkomastie		
Allgemeine Befunde	Thrombophlebitis an der Injektionsstelle	Schwäche, Ermüdungszustände und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; peripheres Ödem		

¹ Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie können im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie stehen (siehe Abschnitt 4.4).

² Muskelkrämpfe als Folge einer Elektrolytstörung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Überdosierungssymptome beim Menschen bekannt.

Eine systemische Belastung von bis zu 240 mg IV innerhalb von gut 2 Minuten wurde gut vertragen.

Da Pantoprazol weitgehend an Proteine bindet, kommt es bei der Dialyse zu keiner nennenswerten Eliminierung.

Bei einer Überdosis mit klinischen Vergiftungszeichen kann, abgesehen von symptombezogener Behandlung und unterstützenden Maßnahmen, keine spezielle Behandlungsempfehlung abgegeben werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02.

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol zur Verhinderung der Sekretion von Salzsäure im Magen. Dies geschieht durch die spezifische Blockade von Protonenpumpen in Belegzellen.

Pantoprazol wird im sauren Milieu der Belegzellen in seine aktive Form umgewandelt und hemmt dort das H⁺, K⁺-ATPase-Enzym, d. h. die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmwirkung ist dosisabhängig und betrifft sowohl die Grund- als auch die stimulierte

Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von zwei Wochen Symptombefreiheit erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H₂-Rezeptoreninhibitoren führt die Behandlung mit Pantoprazol zu einer verminderten Säurebildung im Magen und erhöht den Gastrinspiegel entsprechend der Abnahme des Säuregehalts. Diese Erhöhung ist reversibel. Da Pantoprazol distal zur Zellrezeptorebene an das Enzym bindet, kann es die Sekretion von Salzsäure unabhängig von der Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) unterbinden. Diese Wirkung bleibt gleich, unabhängig davon, ob das Produkt oral oder intravenös verabreicht wird.

Pharmakodynamische Effekte

Während der Verabreichung von Pantoprazol erhöhen sich die Gastrinwerte bei Nüchternheit, überschreiten aber bei Kurzzeitbehandlung meist nicht den oberen Bereich der Normalwerte. Bei einer Langzeitbehandlung verdoppeln sich in den meisten Fällen die Gastrinwerte. Zu einer extremen Erhöhung kommt es dagegen nur in Einzelfällen. Dabei kam es in einer geringen Anzahl von Fällen zu einer leichten bis mittelstarken Zunahme der Zahl spezifischer endokriner (ECL) Zellen im Magen (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Nach den bisher durchgeführten Studien sind beim Menschen jedoch keine Bildung von Karzinoid-Vorläufern (atypische Hyperplasie) oder Magen-Karzinoiden beobachtet worden, wie sie in Tierversuchen auftraten (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einer über ein Jahr andauernden Langzeitbehandlung mit Pantoprazol kann eine Auswirkung auf die endokrinen Parameter der Schilddrüse aufgrund von Tierstudien nicht ausgeschlossen werden.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine Protonenpumpenhemmer-Behandlung möglicherweise

erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pantoprazol wird schnell resorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration bereits nach einmaliger Einnahme einer 40 mg-Dosis. Die maximale Serumkonzentration von etwa 2-3 µg/ml wird nach etwa 2,5 Stunden erreicht, und diese Werte bleiben auch bei mehrfacher Verabreichung konstant.

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht. Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10-80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe eine lineare Kinetik.

Es wurde festgestellt, dass die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette etwa bei 77% liegt. In Verbindung mit Nahrungsaufnahme ergab sich keine Auswirkung auf das AUC und die maximale Serumkonzentration und damit auf die Bioverfügbarkeit. In Verbindung mit der Nahrungsaufnahme kann lediglich die Aufnahmeverzögerung variieren.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98 % und das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

Biotransformation

Die Substanz wird nahezu ausschließlich in der Leber metabolisiert. Der Hauptstoffwechselweg ist die Demethylierung durch CYP2C19 mit anschließender Sulfatkonjugation. Andere Stoffwechselwege umfassen die Oxidation durch CYP3A4.

Eliminierung

Die Eliminierungshalbwertszeit beträgt etwa 1 Stunde und die liegt bei 0,1 l/h/kg. Unter den Probanden gab es einige Fälle von verzögerter Eliminierung. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen der Belegzellen besteht keine Beziehung zwischen der Eliminierungshalbwertszeit mit der viel längeren Wirkdauer (Unterbindung der Säuresekretion).

Die Abbauprodukte von Pantoprazol werden hauptsächlich über die Niereneliminierung ausgeschieden (etwa 80%); der



Rest wird fäkal ausgeschieden. Sowohl im Serum als auch im Urin ist das Hauptabbauprodukt Desmethylpantoprazol, mit Sulfat konjugiert. Die Halbwertszeit der Hauptabbauprodukte (1,5 Stunden) liegt nur unwesentlich über der von Pantoprazol.

Besondere Patientengruppen

Langsame Metabolisierer

Ungefähr 3% der europäischen Bevölkerung hat kein funktionstüchtiges CYP2C19 Enzym und gehört zu den Langsammetabolisierern. Bei diesen wird der Pantoprazolabbau wahrscheinlich hauptsächlich von CYP3A4 katalysiert. Im Durchschnitt war bei den Langsammetabolisierern nach einmaliger Verabreichung von 40 mg Pantoprazol die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ungefähr sechsmal größer als bei Probanden mit normaler CYP2C19 Enzymfunktion (extensive Metabolisierer). Die Spitzenwerte der Plasmakonzentration waren um 60% erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Konsequenzen für die Dosierung von Pantoprazol.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten) wird keine Verringerung der Dosis empfohlen. Wie bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit von Pantoprazol kurz. Nur geringe Mengen Pantoprazol werden durch die Dialyse eliminiert. Auch wenn das Hauptabbauprodukt eine etwas längere Halbwertszeit hat, wird es doch schnell genug ausgeschieden, um eine Akkumulation zu verhindern.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose (Klasse A und B nach Child) verlängerten sich zwar die Halbwertszeiten auf 7 bis 9 Stunden, und die AUC-Werte erhöhten sich um das 5- bis 7-fache, jedoch erhöhte sich die maximale Serumkonzentration nur geringfügig auf das 1,5-fache im Vergleich zu gesunden Probanden.

Ältere Patienten

Bei älteren Probanden erhöhten sich AUC und C_{max} leicht gegenüber jüngeren Studienteilnehmern, sind aber klinisch nicht relevant.

Kinder

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen von 20 oder 40 mg Pantoprazol an 5–16 Jahre alte Kinder waren AUC und C_{max} im Bereich entsprechender Erwachsenenwerte.

Nach einmaliger i.v. Verabreichung von Dosen von 0,8 oder 1,6 mg/kg Pantoprazol an 2–16 Jahre alte Kinder gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Pantoprazol-Clearance und Alter oder Gewicht.

AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit Erwachsenenendaten überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, gestützt auf konventionelle Studien der Sicherheitspharmakologie, Toxizität von Wiederholungsdosen und genetischen Toxizität, lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

In zweijährigen Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen entdeckt. Außerdem wurden im Vormagen von Ratten Plattenepithelzellpapillome gefunden. Der Mechanismus der Karzinoidbildung im Magen durch Benzimidazole ist eingehend untersucht worden und erlaubt die Schlussfolgerung, dass sie eine Sekundärreaktion auf die erheblich erhöhten Gastrinspiegel im Serum während der hoch dosierten Langzeitbehandlung darstellen. In zweijährigen Studien an Nagetieren wurde bei Ratten und weiblichen Mäusen eine Erhöhung der Zahl von Lebertumoren beobachtet, was in Zusammenhang mit dem erhöhten Stoffwechselsatz von Pantoprazol in Verbindung gebracht wurde.

Bei einer Gruppe Ratten, die die höchste Dosierung (200 mg/kg) erhielt, wurde eine leichte Zunahme neoplastischer Veränderungen der Schilddrüse festgestellt. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit Pantoprazol-induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber von Ratten zusammen. Da beim Menschen nur eine niedrige therapeutische Dosis eingesetzt wird, sind keine schädlichen Auswirkungen auf die Schilddrüse zu erwarten.

In einer peri-postnatalen Reproduktionsstudie an Ratten zur Beurteilung der Knochenentwicklung wurden Anzeichen von Toxizität bei den Nachkommen (Mortalität, geringeres mittleres Körpergewicht, geringere mittlere Körpergewichtszunahme und reduziertes Knochenwachstum) bei Expositionen (C_{max}) von ungefähr dem Doppelten der klinischen Exposition des Menschen beobachtet. Am Ende der Erholungsphase waren die Knochenparameter in allen Gruppen ähnlich, und für die Körpergewichte zeigte sich nach einer arzneimittelfreien Erholungsphase ebenfalls eine Tendenz zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenjungen vor der Entwöhnung (bis zum Alter von 21 Tagen) berichtet, was schätzungsweise Säuglingen bis zum Alter von zwei Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas geringeren Dosen wurden bei 3 mg/kg keine Nebenwirkungen festgestellt, verglichen mit der niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie. Die Untersuchungen ergaben keinen Anhaltspunkt für Einschränkungen der Fertilität oder teratogene Wirkungen.

Bei Ratten wurde die Penetration der Placenta untersucht. Diese nahm im Verlauf der Gestationsperiode zu und führte zu einer erhöhten Konzentration von Pantoprazol kurz vor der Geburt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.), Crospovidon, Natriumcarbonat, wasserfrei, Hypromellose, Calciumstearat [pflanzlich] (Ph.Eur.)

Filmüberzug: Hypromellose, gelbes Eisenoxid (E172), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Triethylcitrat (E 1505)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister: 36 Monate

Nicht geöffnetes Behältnis: 36 Monate

Geöffnetes Behältnis: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen: Kartons mit Aluminiumblisterpackungen und HDPE-Behältnis mit Polypropylendeckel, der eine Trockenmitteleinlage enthält.

Packungen mit 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280, 500 & 700 Tabletten.

HDPE-Behälter mit 1000 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Entsorgung.

Keine besonderen Anforderungen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

79977.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23. November 2011/16. März 2018

10 STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig