

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol AMETAS 20 mg magensaftresistente Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 22,56 mg Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat entsprechend 20 mg Pantoprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette.

Elliptische, bikonvexe, hellgelbe Tablette, 4,2 mm x 8,2 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol AMETAS 20 mg wird angewendet bei

- *Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren bei*
  - Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagalen Refluxkrankheit
  - Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis
- *Erwachsene bei*
  - Prävention von gastroduodenalen Geschwüren, infolge von nicht-selektiven nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) bei Risikopatienten mit einem Bedarf an einer NSAR Dauerbehandlung (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### **Pantoprazol AMETAS 20 mg**

*Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagalen Refluxkrankheit:*

Die empfohlene orale Dosierung ist eine 20 mg Tablette pro Tag. Eine Symptombesserung wird im Allgemeinen innerhalb von 2–4 Wochen erreicht. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Symptombesserung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht. Wenn eine Symptomlinderung erreicht wurde, können erneut auftretende Symptome durch eine On-demand-Therapie von 20 mg einmal täglich bei Bedarf unter Kontrolle gehalten werden. Für den Fall, dass

mit einer On-demand-Behandlung keine zufriedenstellende Symptomkontrolle erhalten werden kann, kann eine Umstellung auf eine Dauertherapie in Betracht gezogen werden.

#### *Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Reflux-Ösophagitis*

Zur Langzeitbehandlung wird eine Erhaltungsdosis von einer 20 mg Tablette pro Tag empfohlen, die bei einem Rezidiv auf 40 mg erhöht werden kann. Für diesen Fall stehen Pantoprazol AMETAS 40 mg Tabletten zur Verfügung. Nach dem Abheilen des Rezidivs kann die Dosierung wieder auf 20 mg Pantoprazol reduziert werden.

#### Erwachsene

*Prävention von gastroduodenalen Ulcera infolge der Anwendung nicht-selektiver nicht-steroidaler entzündungshemmender Arzneimittel (NSARs) bei Risikopatienten mit einem Bedarf an einer NSAR-Dauerbehandlung*

Die empfohlene orale Dosierung ist eine 20 mg Tablette pro Tag.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Pantoprazol AMETAS 20 mg wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden und sind eine Stunde vor einer Mahlzeit im Ganzen mit Wasser zu schlucken.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion sollten die Leberenzymwerte regelmäßig während der Behandlung mit Pantoprazol überwacht werden, insbesondere bei Langzeitanwendung. Im Fall eines Anstieges der Leberenzymwerte ist die Behandlung abubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Behandlung mit NSARs

Die Anwendung von Pantoprazol 20 mg zur Prävention der durch nicht-selektive, nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera sollte auf Patienten beschränkt

werden, die einer fortgesetzten Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen und die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von gastrointestinalen Komplikationen haben. Das erhöhte Risiko sollte anhand individueller Risikofaktoren, z. B. hohes Alter (> 65 Jahre), früher aufgetretene gastroduodenale Ulzera oder Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bewertet werden.

#### Bösartige Magenerkrankungen

Ein symptomatisches Ansprechen auf Pantoprazol kann die Symptome bösartiger Magenerkrankungen maskieren und so die Diagnosestellung verzögern. Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z.B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Melaena) und wenn der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein solches vorliegt, sollte eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden.

Sollten die Symptome trotz adäquater Behandlung weiter bestehen bleiben, sind weitere Untersuchungen in Betracht zu ziehen.

#### Gleichzeitige Anwendung von HIV-Proteasehemmern

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

#### Einfluss auf die Vitamin B12 – Resorption

Wie bei allen säurehemmenden Arzneimitteln besteht auch bei Pantoprazol die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte in der Langzeittherapie von Patienten bedacht werden, die besonderen Risikofaktoren für eine Vitamin B12 Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B12-Reserven haben, oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

#### Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung, insbesondere wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

#### Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Eine Behandlung mit Pantoprazol AMETAS kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen verursacht durch Bakterien wie *Salmonellen* und *Campylobacter* oder *C. difficile* führen.

#### Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten festgestellt, die mindestens 3 Monate und in den meisten Fällen bis zu einem Jahr mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) wie Pantoprazol behandelt worden sind. Schwere Erscheinungsformen der Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Zuckungen, Schwindelgefühl und ventrikuläre Arrhythmie können auftreten aber auch schleichend beginnen und übersehen werden. Hypomagnesiämie kann zu Hypocalciämie und/oder zu Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie (und mit Hypomagnesiämie assoziierte Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie) nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI.

Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPI (Protonenpumpenhemmer) mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z. B. Diuretika), einnehmen, sollte das medizinische Fachpersonal in Erwägung ziehen, den Magnesiumspiegel vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung zu messen.

#### Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und

Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10-40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

#### Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Pantoprazol abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE mit anderen Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Pantoprazol AMETAS 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.

#### Pantoprazol AMETAS enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Aufgrund der profunden und langanhaltenden Hemmung der Magensäuresekretion, kann Pantoprazol die Resorption anderer Arzneimittel, für die der gastrische pH-Wert eine entscheidende Komponente für die orale Bioverfügbarkeit darstellt, beeinträchtigen (z.B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib).

#### HIV-Proteasehemmer

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

Wenn die Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z. B.: der Viruslast) empfohlen. Eine Pantoprazol Dosis von 20 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Die Dosierung des HIV Proteasehemmers muss eventuell angepasst werden.

#### Cumarin-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert. Allerdings gab es Berichte über ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig PPIs und Warfarin oder Phenprocoumon erhalten haben. Ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit kann zu abnormalen Blutungen und sogar zum Tod führen. Patienten, die mit Pantoprazol und Warfarin oder Phenprocoumon behandelt werden, müssen auf ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit hin überwacht werden.

#### Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Dosen Methotrexat (z. B. 300 mg) und Protonenpumpenhemmern wurde bei manchen Patienten ein Anstieg der Methotrexatspiegel berichtet. Deshalb sollte bei Anwendung von Methotrexat in hohen Dosen, wie z. B. bei Krebs und Psoriasis, ein vorübergehendes Absetzen von Pantoprazol in Erwägung gezogen werden.

#### Andere Interaktionsstudien

Pantoprazol wird weitgehend in der Leber durch das Cytochrom P450-Enzymsystem metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung ist die Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolismuswege schließen die Oxidation durch CYP3A4 ein.

Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet.

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

Die Ergebnisse einer Reihe von Interaktionsstudien zeigen, dass Pantoprazol weder die Metabolisierung von Wirkstoffen über CYP1A2 (wie Coffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) noch die durch das p-Glykoprotein vermittelte Resorption von Digoxin beeinflusst.

Zwischen Pantoprazol und gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkungen.

In Interaktionsstudien wurde Pantoprazol zusammen mit den entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) verabreicht. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen gefunden.

#### Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen oder induzieren

Inhibitoren von CYP2C19 wie Fluvoxamin könnten die systemische Exposition mit Pantoprazol erhöhen. Eine Dosisreduktion kann für Patienten in Erwägung gezogen werden, die langfristig mit hohen Dosen von Pantoprazol behandelt werden, oder solche mit Leberfunktionsstörungen.

Enzym-Induktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen, wie Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), können die Plasmakonzentrationen von PPIs reduzieren, die durch diese Enzymsysteme metabolisiert werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Eine moderate Datenmenge über schwangere Frauen (zwischen 300-1000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf eine malformative oder fetoneonatale Toxizität von Pantoprazol hin.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Pantoprazol während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Es liegen nur ungenügende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch vor, es wurde aber über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Pantoprazol unterbrochen /auf die Therapie mit Pantoprazol verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol für die Mutter berücksichtigt werden.

#### Fertilität

Tierexperimentelle 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 AMETAS hat keinen oder nur einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Arzneimittel-Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei etwa 5% der Patienten kann das Auftreten von Arzneimittel-Nebenwirkungen (UAWs) erwartet werden.

Es ist nicht möglich, Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, einer Häufigkeitsklasse zuzuordnen und daher werden diese mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ versehen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die bei Pantoprazol während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden.

| <b>Häufigkeit</b>                            | <b>Häufig</b><br>(≥1/100,<br><1/10) | <b>Gelegentlich</b><br>(≥1/1.000,<br><1/100) | <b>Selten</b><br>(≥1/10.000,<br><1/1.000)                           | <b>Sehr selten</b><br>(<1/10.000)          | <b>Nicht bekannt</b><br>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|----------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsystem</b>                           |                                     |                                              |                                                                     |                                            |                                                                                            |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems |                                     |                                              | Agranulozytose                                                      | Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie |                                                                                            |
| Erkrankungen des Immunsystems                |                                     |                                              | Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und |                                            |                                                                                            |

| Häufigkeit<br>Organsystem                        | Häufig<br>(≥1/100,<br><1/10)                      | Gelegentlich<br>(≥1/1.000,<br><1/100)                                                                                                                         | Selten<br>(≥1/10.000,<br><1/1.000)                                                                           | Sehr selten<br>(<1/10.000)                     | Nicht bekannt<br>(Häufigkeit auf<br>Grundlage der<br>verfügbaren<br>Daten nicht<br>abschätzbar)                                                           |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                                   |                                                                                                                                                               | anaphylaktischer<br>Schock                                                                                   |                                                |                                                                                                                                                           |
| Stoffwechsel-<br>und<br>Ernährungsstö-<br>rungen |                                                   |                                                                                                                                                               | Hyperlipidämie<br>und erhöhte<br>Lipidwerte<br>(Triglyceride,<br>Cholesterin),<br>Gewichtsverände-<br>rungen |                                                | Hyponatriämie,<br>Hypo-<br>magnesiämie<br>(siehe Abschnitt<br>4.4),<br>Hypokalzämie, <sup>(1)</sup><br>Hypokaliämie <sup>(1)</sup>                        |
| Psychiatrische<br>Erkrankungen                   |                                                   | Schlaf-<br>störungen                                                                                                                                          | Depression (und<br>Verschlechterung<br>)                                                                     | Desorientiertheit<br>(und<br>Verschlechterung) | Halluzinationen,<br>Verwirrtheit<br>(insbesondere bei<br>prädisponierten<br>Patienten sowie<br>Verschlechterung<br>bei Vorbestehen<br>dieser<br>Symptome) |
| Erkrankungen<br>des<br>Nervensystems             |                                                   | Kopf-<br>schmerzen,<br>Schwindel                                                                                                                              | Geschmacks-<br>störungen                                                                                     |                                                |                                                                                                                                                           |
| Augener-<br>krankungen                           |                                                   |                                                                                                                                                               | Sehstörungen/<br>Verschwommen<br>sehen                                                                       |                                                |                                                                                                                                                           |
| Erkrankungen<br>des Gastro-<br>intestinaltrakts  | Drüsen-<br>polypen<br>des<br>Fundus<br>(gutartig) | Diarrhoe,<br>Übelkeit/Erbr-<br>echen,<br>Blähungen<br>und<br>Völlegefühl,<br>Verstopfung,<br>Mundtrockenh-<br>eit,<br>Bauchschmerz<br>en und -<br>beschwerden |                                                                                                              |                                                | Mikroskopische<br>Kolitis                                                                                                                                 |
| Leber- und<br>Gallenerkranku-<br>ngen            |                                                   | Erhöhte<br>Leberenzyme<br>( <i>Transaminas-<br/>en, γ-GT</i> )                                                                                                | Erhöhtes<br>Bilirubin                                                                                        |                                                | Leberzellschädig-<br>ung, Gelbsucht,<br>Leberversagen                                                                                                     |

| <b>Häufigkeit</b>                                            | <b>Häufig</b><br>( $\geq 1/100$ ,<br><1/10) | <b>Gelegentlich</b><br>( $\geq 1/1.000$ ,<br><1/100)                            | <b>Selten</b><br>( $\geq 1/10.000$ ,<br><1/1.000) | <b>Sehr selten</b><br>( $< 1/10.000$ ) | <b>Nicht bekannt</b><br>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsystem</b>                                           |                                             |                                                                                 |                                                   |                                        |                                                                                                                                                                                                                         |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes               |                                             | Ausschlag/Exanthem/Eruption, Pruritus                                           | Urtikaria, Angioödem                              |                                        | Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)<br>Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     |                                             | Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4) | Arthralgie, Myalgie                               |                                        | Muskelspasmus <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                            |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |                                             |                                                                                 |                                                   |                                        | Interstitielle Nephritis (mit möglicher Progression zu Nierenversagen)                                                                                                                                                  |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |                                             |                                                                                 | Gynäkomastie                                      |                                        |                                                                                                                                                                                                                         |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |                                             | Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein                                              | Erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme         |                                        |                                                                                                                                                                                                                         |

<sup>1</sup> Hypokalziämie und/oder Hypokaliämie können in Verbindung stehen mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)

<sup>2</sup> Muskelspasmus als Folge eines Elektrolytungleichgewichts

### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Systemische Exposition mit intravenöser Verabreichung von bis zu 240 mg innerhalb von 2 Minuten wurden gut vertragen.

Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht ohne weiteres dialysierbar.

Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, können abgesehen von symptomatischer und unterstützender Behandlung keine spezifischen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer ATC-Code: A02BC02

#### Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das die Sekretion von Salzsäure im Magen durch spezifische Einwirkung auf die Protonenpumpen der Parietalzellen hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Milieu in den Parietalzellen in seine aktive Form umgewandelt wo es das Enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase hemmt, d.h. die Endphase der Produktion von Salzsäure im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von 2 Wochen Symptombesserung erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>- Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Die Wirkung ist bei oraler und intravenöser Verabreichung die gleiche.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Nüchternwerte von Gastrin steigen unter Pantoprazol an. Bei kurzzeitiger Anwendung übersteigen sie jedoch in den meisten Fällen nicht den normalen oberen Grenzwert. Während einer Langzeitbehandlung verdoppeln sich die Gastrinspiegel in den meisten Fällen. Ein exzessiver Anstieg kommt jedoch nur in Einzelfällen vor. Infolgedessen wird während einer Langzeitbehandlung in einem kleinen Teil der Fälle eine leichte bis mäßig ausgeprägte Vermehrung spezieller endokriner Zellen (ECL-Zellen) im Magen beobachtet (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Die Entstehung von Karzinoidvorstufen (atypische Hyperplasien) oder

Magenkarzinoiden, wie sie in Tierversuchen berichtet wurden (siehe Abschnitt 5.3), wurden beim Menschen jedoch nicht beobachtet.

Den Ergebnissen von Tierversuchen zufolge ist ein Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol, welche ein Jahr übersteigt, auf die endokrinen Parameter der Schilddrüsen nicht völlig auszuschließen.

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 Tumoren 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 PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert, und die maximale Plasmakonzentration wird schon nach einer einzigen oralen 20 mg Dosis erreicht. Im Durchschnitt werden die maximalen Serumkonzentrationen von 1-1,5 µg/ml 2,0-2,5 Stunden nach der Verabreichung erreicht, und diese Werte bleiben nach wiederholter Verabreichung konstant.

Die Pharmakokinetik variiert nicht nach einmaliger oder wiederholter Gabe. Im Dosisbereich von 10 bis 80 mg ist die Plasmakinetik von Pantoprazol sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Verabreichung linear.

Für die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette wurden Werte um 77 % ermittelt. Eine Beeinflussung der AUC und der maximalen Serumkonzentration und damit der Bioverfügbarkeit durch gleichzeitig eingenommene Nahrung wurde nicht festgestellt. Lediglich die Variabilität der Lag-Time wird durch gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erhöht.

### Verteilung

Die Serum-Proteinbindung von Pantoprazol beträgt etwa 98 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

### Biotransformation

Die Substanz wird fast ausschließlich in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Stoffwechselwege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

### Elimination

Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 1 Stunde, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Es gab einige Fälle von Patienten mit verzögerter Elimination. Wegen der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen der Belegzellen korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Hemmung der Säuresekretion).

Der größte Teil der Metaboliten von Pantoprazol (ca. 80%) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit Desmethylpantoprazol, das mit Sulfat konjugiert ist. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (etwa 1,5 Stunden) ist nicht viel länger als die von Pantoprazol.

### Besondere Patientengruppen

#### *Poor Metabolisers*

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung mangelt es an einem funktionellen CYP2C19 Enzym, sie werden poor metabolisers genannt. Bei diesen Personen wird Pantoprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach einer Einmalgabe von 40 mg Pantoprazol war die mittlere AUC etwa 6-mal höher in poor metabolisers als in Personen mit intakter CYP2C19 Enzymaktivität (extensive metabolisers). Die mittlere maximale Plasmakonzentration war um ca. 60% erhöht. Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Pantoprazol.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich, wenn Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Dialysepatienten) verabreicht wird. Wie bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit von Pantoprazol kurz. Nur sehr geringe Mengen an Pantoprazol werden dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2–3 h) hat, ist die Ausscheidung dennoch rasch und somit tritt keine Akkumulation auf.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Obwohl bei Patienten mit Leberzirrhose (Klassifikationen A und B nach Child) die Halbwertszeit einer 20 mg Tablette auf Werte zwischen 3 und 6 h anstiegen und die AUC-Werte um einen Faktor von 3 bis 5 zunahmen, stieg die maximale Plasmakonzentration im Vergleich zu gesunden Probanden nur leicht um einen Faktor von 1.3 an.

#### *Ältere Patienten*

Eine leichte Zunahme von AUC und C<sub>max</sub> bei älteren Freiwilligen verglichen mit jüngeren ist ebenfalls klinisch nicht relevant.

#### *Pädiatrische Population*

Nach Verabreichung oraler Einzeldosen von 20 mg oder 40 mg Pantoprazol an Kinder im Alter von 5–16 Jahren waren AUC und C<sub>max</sub> im Bereich der entsprechenden Werte bei Erwachsenen.

Nach Verabreichung intravenöser Einzeldosen von 0,8 oder 1,6 mg/kg Pantoprazol an Kinder im Alter von 2–16 Jahren gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Pantoprazol-Clearance und Alter oder Gewicht. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit den Daten von Erwachsenen überein.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen nichtklinische Daten keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Darüber hinaus wurden im Vormagen von Ratten Plattenepithelpapillome gefunden. Der Mechanismus, der zur Bildung von Magen-Karzinoiden durch substituierte Benzimidazole führt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um eine Folgereaktion auf die stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Rattewährend der hochdosierte chronischen Gabe der Substanz handelt. In den 2-Jahres-Studien an Nagetieren trat eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen auf, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Bei Ratten wurde ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse in der höchsten Dosisgruppe (200 mg / kg) beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen.

Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis beim Menschen sind schädliche Wirkungen auf die Schilddrüse nicht 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 schädlichen Auswirkungen festgestellt, verglichen mit der niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen.

Die Plazentagängigkeit wurde an der Ratte untersucht und es wurde festgestellt, dass sie mit fortschreitender Trächtigkeit zunimmt. Daher ist die Konzentration von Pantoprazol im Fötus kurz vor der Geburt erhöht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mannitol (E421)  
Natriumcarbonat, wasserfrei (E500)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.)  
Calciumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E470)

#### Erster Überzug:

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553B)  
Macrogol 400  
Natriumdodecylsulfat

#### Magensaftresistenter Überzug:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.)  
Propylenglycol (E477)  
Eisen-(III)-hydroxy-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553B)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AMETAS medical GmbH  
Christophstraße 6-8  
09212 Limbach-Oberfrohna  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

2205274.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.09.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

09.2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig