

Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEI-MITTELS
Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium 1,5 H₂O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

- Sorbitol (Ph.Eur.): 36 mg/Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette.

Hellbraun-gelbe ovale, leicht bikonvexe Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:
- Refluxösophagitis

Erwachsene

- Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera.
- Magen- und Duodenalulkus
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere hypersekretorische Erkrankungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Refluxösophagitis

Eine magensaftresistente Tablette Pantoprazol TAD 40 mg täglich. In Einzelfällen kann die Dosis verdoppelt werden (Erhöhung auf 2 magensaftresistente Tabletten Pantoprazol TAD 40 mg täglich), insbesondere wenn auf eine andere Therapie nicht angesprochen wurde. In der Regel ist für Refluxösophagitis eine Behandlungsdauer von 4 Wochen erforderlich. Sollte dies nicht ausreichend sein, wird normalerweise innerhalb weiterer vier Wochen eine Heilung erzielt.

Erwachsene

Eradikation von *H. pylori* in Kombination mit zwei geeigneten Antibiotika

Bei *H. pylori* positiven Patienten mit Ulcus duodeni und ventriculi sollte die Eradikation des Keims durch eine Kombinationstherapie erfolgen. Bezüglich der lokalen Resistenzlage sowie der korrekten Anwendung und Verschreibung der Antibiotika sollten offizielle lokale Richtlinien (z. B. nationale

Empfehlungen) beachtet werden. Je nach Resistenzbild werden zur Eradikation von *H. pylori* die folgenden Kombinationen empfohlen:

- a) 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol TAD 40 mg
+ 2 mal täglich 1.000 mg Amoxicillin
+ 2 mal täglich 500 mg Clarithromycin
- b) 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol TAD 40 mg
+ 2 mal täglich 400-500 mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol)
+ 2 mal täglich 250-500 mg Clarithromycin
- c) 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol TAD 40 mg
+ 2 mal täglich 1.000 mg Amoxicillin
+ 2 mal täglich 400-500mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol)

Im Falle der Kombinationstherapie zur Eradikation der *H. pylori*-Infektion ist die zweite Pantoprazol TAD 40 mg Tablette 1 Stunde vor dem Abendessen einzunehmen. Die Kombinationstherapie wird im Regelfall über 7 Tage gegeben und kann um weitere 7 Tage bis zu einer Gesamtdauer von 2 Wochen verlängert werden. Falls eine Weiterbehandlung mit Pantoprazol zur Absicherung der Abheilung der Geschwüre angezeigt ist, sind die Dosierungsempfehlungen bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren zu beachten.

Kommt bei einem Patienten die Kombinationstherapie nicht in Betracht, z. B. weil der Patient *H. pylori* negativ ist, so gelten für die Monotherapie mit Pantoprazol TAD 40 mg folgende Dosierungsrichtlinien:

Behandlung eines Magenulkus

Eine Tablette Pantoprazol TAD 40 mg pro Tag. In Einzelfällen kann die Dosis verdoppelt werden (Erhöhung auf 2 Tabletten Pantoprazol TAD 40 mg täglich), insbesondere wenn der Patient auf andere Behandlungen nicht angesprochen hat. Normalerweise ist zur Behandlung von Magenulcera eine 4-wöchige Behandlungsdauer erforderlich. Wenn dies nicht ausreicht, wird die Heilung gewöhnlich innerhalb von weiteren 4 Wochen erzielt.

Behandlung eines Duodenalulkus

Eine Tablette Pantoprazol TAD 40 mg pro Tag. In Einzelfällen kann die Dosis verdoppelt werden (Erhöhung auf 2 Tabletten Pantoprazol TAD 40 mg täglich), insbesondere wenn der Patient auf andere Behandlungen nicht angesprochen hat. Ein Duodenalulkus heilt im Allgemeinen innerhalb von zwei Wochen ab. Wenn eine 2-wöchige Behandlungszeit nicht ausreicht,

wird die Heilung in fast allen Fällen innerhalb von weiteren 2 Wochen erzielt.

Zollinger-Ellison-Syndrom und andere pathologische Übersekretionen

Zur langfristigen Kontrolle von Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom bzw. anderen pathologischen Übersekretionen sollte die Behandlung mit einer täglichen Dosierung von 80 mg (2 Tabletten von Pantoprazol TAD 40 mg) beginnen. Anschließend kann die Dosis je nach Notwendigkeit angehoben oder reduziert werden, wobei die gemessenen Werte der Magensäuresekretion als Richtwert dienen. Bei Dosierungen über 80 mg pro Tag sollte die Dosis geteilt und zweimal täglich verabreicht werden. Eine vorübergehende Steigerung der Dosis auf über 160 mg Pantoprazol ist möglich, sollte jedoch nicht länger angewendet werden, als dies für eine adäquate Säurekontrolle notwendig ist.

Die Behandlungsdauer bei Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen pathologischen Übersekretionen ist nicht beschränkt und sollte entsprechend dem klinischen Bedarf angepasst werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette mit 20 mg Pantoprazol) nicht überschritten werden. Pantoprazol TAD 40 mg darf in der Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Funktionsstörungen der Leber nicht angewendet werden, da derzeit keine Daten bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit von Pantoprazol TAD 40 mg in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Pantoprazol TAD 40 mg darf nicht in der Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden, da derzeit keine Daten bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit von Pantoprazol TAD 40 mg in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen.

Kinder

Kinder unter 12 Jahren

Pantoprazol TAD wird wegen der nur begrenzt zur Verfügung stehenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Al-

Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

tersgruppe für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die magensaftresistenten Tabletten sind unzerkaut und unzerkleinert als Ganzes mit etwas Wasser 1 Stunde vor einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion sollten unter der Therapie mit Pantoprazol, insbesondere bei langfristiger Anwendung, regelmäßig die Leberenzymwerte bestimmt werden. Wenn erhöhte Leberenzymwerte auftreten, ist die Behandlung mit Pantoprazol abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinationstherapie

Bei der Kombinationstherapie sind die Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel zu beachten.

Bösartige Magenkrankungen

Ein symptomatisches Ansprechen auf Pantoprazol kann die Symptome bösartiger Magenkrankungen maskieren und so die Diagnosestellung verzögern. Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z.B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Meläna) 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, deren Absorption von einem sauren Magen-pH-Wert abhängig ist wie z. B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (s. Abschnitt 4.5).

Einfluss auf die Resorption von Vitamin B₁₂

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison Syndrom und anderen pathologischen hypersekretorischen Erkrankungen, die einer Langzeitbehandlung bedürfen, kann Pantoprazol wie alle Säureblocker durch Hypo-

oder Achlorhydrie die Resorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) verringern. Dies ist zu bedenken bei Patienten mit verminderten körpereigenen Reserven bzw. vorliegenden Risikofaktoren für eine Vitamin B₁₂-Malabsorption unter der Langzeittherapie.

Langzeittherapie

Bei einer Langzeittherapie sollten, vor allem dann, wenn die Behandlung länger als ein Jahr dauert, die Patienten engmaschig überwacht werden.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Eine Behandlung mit Pantoprazol TAD kann zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen wie *Salmonellen* und *Campylobacter* oder *C. difficile* führen.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde selten bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wie Pantoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie (sowie die mit der Hypomagnesiämie einhergehende Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie) nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPI.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Frakturen

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10-40% erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit einem Osteoporoserisiko sollten entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin

D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

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.

Subakuter kutaner Lupus erythematosus (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 TAD abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer 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 TAD 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 TAD enthält Sorbitol und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 36 mg Sorbitol pro Tablette.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von

Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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 lang anhaltenden Inhibierung der Magensäureproduktion kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln beeinflussen, bei denen ein saurer Magen-pH-Wert ein wichtiger Faktor für die orale Bioverfügbarkeit darstellt (z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und anderen Arzneimitteln wie Erlotinib).

HIV-Proteasehemmer

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 4.4).

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-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon beeinflusste 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 Prothrombinwerte 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

Unter gleichzeitiger Behandlung mit einer hohen Methotrexatdosis (z.B. 300 mg) und Protonenpumpeninhibitoren wurde in einigen Patienten ein Anstieg des Methotrexatspiegels berichtet. Deshalb sollte in Situationen, in denen eine hohe Methotrexatdosis angewendet wird, z.B. bei Krebs und Pso-

riasis, ein vorübergehendes Absetzen von Pantoprazol erwogen werden.

Weitere Studien zu Wechselwirkungen

Pantoprazol wird weitgehend in der Leber über das Zytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert. Der Hauptstoffwechselweg besteht in der Demethylierung durch CYP2C19, andere Stoffwechselwege beinhalten die Oxidation durch CYP3A4.

Studien zu Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die ebenfalls über diese Pfade verstoffwechselt werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und ein orales Kontrazeptivum, das Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthält, ergaben keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen.

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

Die Ergebnisse einer Reihe von Studien zu Wechselwirkungen weisen nach, dass Pantoprazol weder den Metabolismus von Wirkstoffen beeinflusst, die über CYP1A2 (wie Koffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) verstoffwechselt werden, noch Einfluss auf die p-Glycoprotein abhängige Absorption von Digoxin nimmt.

Es bestehen keine Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Antazida.

Studien zu Wechselwirkungen wurden auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Pantoprazol mit den jeweiligen Antibiotika durchgeführt (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin). Es wurden keine klinisch relevanten 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 Langzeittherapie 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 300-1000 Schwangerschaftsausgängen) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin.

Tierexperimentelle Studien haben einen Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Pantoprazol TAD 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 TAD unterbrochen/auf die Therapie mit Pantoprazol TAD verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind gegenüber dem Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol TAD für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und 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.

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Schwindel oder Sehstörungen sind möglich (siehe Abschnitt 4.8). Falls dies auf den Patienten zutrifft, sollte er nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Es ist zu erwarten, dass bei ungefähr 5 % der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) auftreten.

Die nachfolgende Tabelle listet die Nebenwirkungen auf, die bei Pantoprazol berich-

Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

tet wurden, jeweils entsprechend der folgenden Häufigkeitsklassifikation:

- 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 ($< 1/10.000$)

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Da alle Nebenwirkungen im Rahmen der Produkterfahrung nach der Markteinführung berichtet wurden, ist es nicht möglich, eine Häufigkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen zu bestimmen. Daher wer-

den sie mit der Häufigkeit "nicht bekannt" angegeben.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen jeweils mit absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Pantoprazol in klinischen Studien und im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Systemorganklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterolester); Gewichtsveränderungen		Hyponaträmie Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“) Hypokalzämie ¹ Hypokaliämie ¹
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Desorientiertheit (und Verschlimmerungen bestehender Symptome)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei entsprechend veranlagten Patienten sowie die Verschlimmerung dieser Symptome, sofern sie vorher bestanden haben)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen / verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; abdominale Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Oberbauchschmerzen und Unwohlsein			Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzym-Werte (Transaminasen, γ -Glutamyltransferase)	Erhöhte Bilirubinwerte		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag / Exantheme / Eruption; Hautjucken	Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (TEN); Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); Erythema multiforme, Photosensibilität, subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks	Arthralgie, Myalgie		Muskelspasmen ²

Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

gen		oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglicher Progression bis zum Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein	Erhöhte Körpertemperatur, peripheres Ödem		

¹ Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie kann mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4)

² Muskelspasmen als Konsequenz 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

Symptome

Es sind keine Symptome der Überdosierung beim Menschen bekannt.

Die systemische Einwirkung von bis zu 240 mg, verabreicht über zwei Minuten i.v., wurden gut vertragen.

Behandlung

Da Pantoprazol eine starke Eiweißbindung eingeht, ist es nicht gut dialysierbar.

Im Fall einer Überdosierung mit klinischen Anzeichen für eine Intoxikation können abgesehen von der symptomatischen und unterstützenden Behandlung keine besonderen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpeninhibitoren; ATC-Code: A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch eine spezifische Blockade der Protonenpumpen der Parietalzellen die Salzsäuresekretion im Magen hemmt.

Pantoprazol wird in der sauren Umgebung der Belegzelle in seine Wirkform umge-

wandelt und hemmt dort das Enzym H⁺-K⁺-ATPase, d.h. die Endstufe der Magensäurebildung. Die Hemmung ist dosisabhängig und betrifft sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion. Die meisten Patienten werden nach zwei Wochen symptomfrei. Wie andere Protonenpumpeninhibitoren und H₂-Rezeptorblocker senkt Pantoprazol die Magenazidität und bewirkt dadurch einen zur Abnahme der Azidität proportionalen Anstieg von Gastrin. Dieser Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol distal vom Zellrezeptorniveau an das Enzym bindet, kann es unabhängig von der Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) die Säureproduktion hemmen. Der Effekt ist bei oraler Gabe derselbe wie bei intravenöser Verabreichung.

Pharmakodynamische Wirkung

Die Nüchtern gastrinwerte steigen unter Pantoprazol. Bei einem kurzfristigen Einsatz übersteigen sie in den meisten Fällen nicht die normale Obergrenze. Während einer Langzeitbehandlung verdoppeln sich die Gastrinspiegel in den meisten Fällen. Zu einem übermäßigen Anstieg kommt es jedoch nur in Einzelfällen. Als ein Ergebnis wird ein schwacher bis mäßiger Anstieg bei einer Reihe spezifischer Endocrinzellen (ECL) im Magen bei einer geringen Zahl von Fällen während einer Langzeitbehandlung (einfache bis adenomatoide Hyperplasie) beobachtet. Nach bisherigen Studien wurde die bei Tierversuchen (siehe Abschnitt 5.3) beobachtete Bildung von Karzinoidvorläufern (atypische Hyperplasie) oder von gastrischen Karzinoiden beim Menschen nicht beobachtet.

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.

Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien lässt sich ein Einfluss der Langzeittherapie (>1 Jahr) mit Pantoprazol auf endokrine Schilddrüsenparameter nicht mit Gewissheit ausschließen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert, und schon nach einer einzigen oralen Dosis wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Im Durchschnitt beträgt die maximale Serumkonzentration zum Zeitpunkt 2,5 Stunden nach der Verabreichung 2-3 µg/ml und bleibt nach Mehrfachgabe konstant. Die Pharmakokinetik ist nach einmaliger Gabe nicht anders als nach Mehrfachgabe. Im Dosisbereich 10-80 mg verläuft die Kinetik von Pantoprazol im Plasma sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Verabreichung linear.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette liegt ungefähr bei 77 %. Die gleichzeitige Aufnahme von Speisen hat keinen Einfluss auf die AUC, die maximale Serumkonzentration und damit auf die Bioverfügbarkeit. Nur die Schwankung bei der Verzögerungszeit erhöht sich, wenn gleichzeitig mit der Tabletteneinnahme Speisen verzehrt werden.

Verteilung

Die Serumeiweißbindung von Pantoprazol beträgt circa 98%. Das Verteilungsvolumen beträgt circa 0,15 l/kg.

Biotransformation

Die Substanz wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethyl-

Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

ierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

Eliminierung

Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 1 Stunde und die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Es traten ein paar Fälle von Patienten mit verzögerter Elimination auf. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen der parietalen Zellen korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkungsdauer (Inhibition der Säuresekretion).

Die Pantoprazolmetaboliten werden vorwiegend (circa 80%) renal ausgeschieden, der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden. Der Hauptmetabolit in Serum und Urin ist sulfatkonjugiertes Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (circa 1,5 Stunden) ist nur geringfügig länger als diejenige von Pantoprazol.

Niereninsuffizienz

Es wird keine Dosisreduktion empfohlen, wenn Pantoprazol an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (einschließlich von Dialyse-Patienten) verabreicht wird. Wie bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit von Pantoprazol kurz. Nur sehr kleine Mengen von Pantoprazol werden dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine leicht verzögerte Halbwertszeit aufweist (2 - 3 Stunden), erfolgt die Exkretion immer noch rasch und es kann daher nicht zu einer Akkumulierung kommen.

Leberinsuffizienz

Obwohl bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Klasse A und B) die Halbwertszeit auf 7-9 h verlängert und die AUC um den Faktor 5-7 höher ist, findet sich bei der maximalen Serumkonzentration im Vergleich zu Gesunden lediglich eine leichte Zunahme um den Faktor 1,5.

Ältere Patienten

Auch die im Vergleich zu jüngeren Probanden leicht erhöhten Werte von AUC und C_{max} bei älteren Freiwilligen sind klinisch nicht relevant.

Patienten mit verlangsamtem Stoffwechsel

Bei ca. 3 % der europäischen Bevölkerung fehlt das funktionelle CYP2C19-Enzym; diese Personen werden als schlechte Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Menschen wird der Metabolismus von Pantoprazol wahrscheinlich überwiegend durch CYP3A4 katalysiert. Nach Verabreichung einer Einmaldosis von 40 mg Pantoprazol war die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei schlechten Metabolisierern um ungefähr das 6-fache größer, als bei Personen, die das funktionelle Enzym CYP2C19 aufweisen (intensive

Metabolisierer). Die mittleren Spitzenplasmakonzentrationen waren um ca. 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Pantoprazol.

Kinder

Nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 20 oder 40 mg Pantoprazol an Kinder im Alter zwischen 5–16 Jahren lagen AUC und C_{max} im Bereich der entsprechenden Werte bei Erwachsenen. Nach der Verabreichung einer i.v. Einzeldosis von 0,8 oder 1,6 mg/kg Pantoprazol an Kinder im Alter zwischen 2–16 Jahren gab es keine signifikante Verbindung zwischen der Pantoprazolausscheidung und dem Alter oder Gewicht. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit den Daten von Erwachsenen überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasien gefunden. Außerdem fanden sich im Ratten-Vormagen Plattenepithelzell-Papillome. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und erlaubt die Schlussfolgerung, dass es sich um eine Sekundärreaktion auf die massiv erhöhten Gastrin-Serumkonzentrationen bei der Ratte unter chronischer hochdosierter Behandlung handelt.

In 2-Jahresstudien an Nagern wurde eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert wurde.

Bei Ratten wurde ein leichter Anstieg neoplastischer Schilddrüsenveränderungen in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasien steht mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Ratten-Leber in Zusammenhang. Da die humantherapeutische Dosis niedrig ist, werden Nebenwirkungen auf die Schilddrüse nicht erwartet.

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 Expositio-

nen (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.

Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder auf teratogene Effekte. Die Plazentagängigkeit wurde bei der Ratte untersucht und es wurde gefunden, dass diese mit fortgeschrittener Trächtigkeit zunimmt. Infolgedessen ist die Konzentration von Pantoprazol im Feten kurz vor der Geburt erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol (Ph.Eur.)
Crospovidon (Typ A, Typ B)
Natriumcarbonat
Sorbitol (Ph.Eur.)
Calciumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenfilm:

Hypromellose
Povidon (K 25)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Propylenglycol
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30%
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Macrogol 6000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
HDPE-Flasche: Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses muss das Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten aufgebraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Blisterpackung: In der Originalverpackung

Pantoprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Tabletten

aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche: HDPE-Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/ Aluminium/PVC-Folie und Aluminiumfolie) in einem Karton.

Packungsgrößen: 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 magensaftresistente Tabletten.

Klinikpackungen: 98, 100, 140 (10 x 14), 140 (5 x 28) magensaftresistente Tabletten

HDPE-Flasche mit einem Kieselgel-Trockenmittel in einem Originalitätsverschluss (PP-Schraubkappe).

Packungsgröße: 100 und 250 magensaftresistente Tabletten

Klinikpackung: 250 magensaftresistente Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606 333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

67017.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Februar 2008

Datum der letzten Verlängerung: 21. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig