

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pantoprazol NORMON 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium 1.5 H<sub>2</sub>O).

Sonstige Bestandteile:

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Natriumedetat (Ph.Eur.)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. Es ist nahezu "natriumfrei".

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Pantoprazol NORMON ist ein weißes bis fast weißes lyophilisiertes lockeres Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Refluxösophagitis
- Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dieses Arzneimittel sollte nur durch einen Arzt und unter angemessener medizinischer Überwachung appliziert werden.

Die intravenöse Gabe von Pantoprazol NORMON 40 mg wird nur empfohlen, wenn eine orale Medikation nicht angezeigt ist. Für die intravenöse Anwendung liegen Daten von bis zu 7 Tagen vor. Sobald eine orale Therapie möglich ist, sollte die intravenöse Therapie mit Pantoprazol NORMON 40 mg i.v. beendet werden und die Therapie mit 40 mg Pantoprazol oral fortgeführt werden.

#### Empfohlene Dosierung

*Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, Refluxösophagitis*

Im Regelfall wird die intravenöse Verabreichung des Inhalts einer Durchstechflasche Pantoprazol NORMON 40 mg (40 mg Pantoprazol) einmal täglich empfohlen.

#### *Zollinger-Ellison-Syndrom und pathologische Hypersekretion von Magensäure*

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und bei anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg Pantoprazol NORMON 40 mg i.v. täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosierung von mehr als 80 mg Pantoprazol täglich ist die Tagesdosis auf eine zweimalige Gabe zu verteilen. Eine zeitweilige Erhöhung der Dosierung auf über 160 mg Pantoprazol täglich ist möglich; sie sollte jedoch nicht länger beibehalten werden, als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist. In Fällen, in denen eine rasche Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist, kann bei den meisten Patienten innerhalb einer Stunde die Säureproduktion mit einer Anfangsdosis von 2 x 80 mg Pantoprazol NORMON 40 mg i.v. unter 10mEq/h gesenkt werden.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Kinder*

Die Erfahrungen bei der Anwendung an Kindern sind begrenzt. Daher sollte auf die Anwendung von Pantoprazol NORMON 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bei Kindern unter 18 Jahren verzichtet werden, bis weitere Daten vorliegen.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte eine Dosierung von 20 mg Pantoprazol (1/2 Durchstechflasche) täglich nicht überschritten werden (s. Abschnitt 4.4).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Angaben zur Applikation

Eine gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstechflasche in 10 ml einer Natriumchlorid 9 mg/ml(0,9%) Injektionslösung gelöst wird (für Hinweise zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6). Diese hergestellte Lösung kann direkt appliziert oder nach Mischen mit 100 ml einer Natriumchlorid 9 mg/ml(0,9%) Injektionslösung oder einer Glucose 55 mg/ml (5%) Injektionslösung angewendet werden.

Nach der Zubereitung muss die Lösung innerhalb von 12 Stunden verbraucht werden.

Die Anwendung sollte intravenös über 2-15 Minuten erfolgen.

### **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

##### *Bei Auftreten von Warnsymptomen*

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, da die Behandlung mit Pantoprazol deren Symptome vermindern und die Diagnosestellung verzögern kann.

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

##### *Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir*

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z.B. Viruslast) unter Einbeziehung einer Erhöhung der Dosis von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag sollte nicht überschritten werden.

##### *Bakterielle gastrointestinale Infektionen*

Pantoprazol kann, wie alle Protonenpumpenhemmer (PPIs) auch, zu einem Anstieg der Anzahl der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien führen. Eine Behandlung mit Pantoprazol NORMON 40 mg kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, hervorgerufen durch Bakterien wie *Salmonellen* und *Campylobacter* führen.

##### *Hypomagnesiämie*

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit 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. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen 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 Osteoporoserisiko sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

##### *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 Normon 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 Normon 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.

#### *Natrium*

Pantoprazol NORMON 40 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

#### *Einfluss von Pantoprazol auf die Resorption anderer Arzneimittel*

Aufgrund der profunden und langdauernden Inhibierung der Magensäureproduktion, ist es möglich, dass Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln herabsetzen, deren Bioverfügbarkeit pH-abhängig ist, z.B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib.

#### *HIV Arzneimittel (Atazanavir)*

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und anderen HIV-Arzneimitteln, deren Resorption pH-abhängig ist, zusammen mit Protonenpumpenhemmern kann zu einer erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit dieser HIV-Medikamente führen und dadurch die Wirksamkeit dieser Arzneimittel beeinträchtigen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Cumarin-Anticoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)*

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind nach Markteinführung wenige Einzelfälle von Änderungen der Prothrombinzeit / INR während der gleichzeitigen Behandlung berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulanzen (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit / INR zu Beginn, am Ende und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen.

#### *Andere Interaktionsstudien*

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4. Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylöstradiol enthielt, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

Die Ergebnisse aus 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 mit p-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Pantoprazol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pantoprazol NORMON 40 mg darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Beim Menschen wurde über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen/weitergeführt oder die Therapie mit Pantoprazol NORMON 40 mg unterbrochen/weitergeführt wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol NORMON 40 mg für die Mütter gegeneinander abgewogen werden.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von Nebenwirkungen (UAWs) erwartet werden. Die am häufigsten berichteten UAWs sind Diarrhoe und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

Die untenstehende Tabelle führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen in folgender Häufigkeitsangabe an.

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). Es ist nicht möglich Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, einer Häufigkeitsklasse zuzuordnen. 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.

| Häufigkeit<br>Organ-<br>System                 | Häufig | Gelegentlich | Selten                                                                                                   | Sehr selten                     | Nicht bekannt |
|------------------------------------------------|--------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Erkrankungen<br>des Blutes und<br>Lymphsystems |        |              | Agranulozytose                                                                                           | Thrombozytopenie;<br>Leukopenie |               |
| Erkrankungen<br>des Immun-<br>systems          |        |              | Überempfindlichkeit<br>(inklusive<br>anaphylaktische<br>Reaktionen<br>und<br>anaphylaktischer<br>Schock) |                                 |               |

|                                                        |                                     |                                                                                                                         |                                                                                       |                                          |                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                  |                                     |                                                                                                                         | Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen |                                          | Hyponatriämie<br>Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4<br>„Warnhinweise“); Hypokalzämie <sup>1</sup>                                         |
| Psychiatrische Erkrankungen                            |                                     | Schlafstörungen                                                                                                         | Depression (und Verschlechterung)                                                     | Desorientiertheit (und Verschlechterung) | Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlechterung bei Vorbestehen dieser Symptome)       |
| Erkrankungen des Nervensystems                         |                                     | Kopfschmerzen; Schwindel                                                                                                | Geschmacksstörungen                                                                   |                                          | Parästhesie                                                                                                                                 |
| Augenerkrankungen                                      |                                     |                                                                                                                         | Sehstörungen/ Verschwommensehen                                                       |                                          |                                                                                                                                             |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                | Drüsenpolypen des Fundus (gutartig) | Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und –beschwerden |                                                                                       |                                          | Mikroskopische Kolitis                                                                                                                      |
| Leber- und Gallenerkrankungen                          |                                     | erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, $\gamma$ -GT)                                                                       | erhöhtes Bilirubin                                                                    |                                          | Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen                                                                                               |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes     |                                     | Ausschlag/ Exanthem/ Eruption; Pruritus                                                                                 | Urtikaria; Angioödem                                                                  |                                          | Stevens-Johnson Syndrom; Lyell Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität; Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen |                                     | Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4<br>„Warnhinweise“)                         | Arthralgie; Myalgie                                                                   |                                          |                                                                                                                                             |

|                                                              |                                          |                                    |                                           |  |                          |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|--|--------------------------|
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |                                          |                                    |                                           |  | Interstitielle Nephritis |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |                                          |                                    | Gynäkomastie                              |  |                          |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Thrombophlebitis an der Injektionsstelle | Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein | erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme |  |                          |

<sup>1</sup> Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

#### **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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt. Es wurden 240 mg Pantoprazol i.v. über 2 Minuten gegeben und 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 durch spezifische Reaktion mit den Protonenpumpen der Parietalzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Parietalzelle in die aktive Form umgelagert und hemmt die  $H^+/K^+-ATPase$ , d.h. die Endstufe der Salzsäureproduktion 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 Symptombefreiung erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und  $H_2$ -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. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

Die Nüchtern-Gastrinwerte steigen unter Pantoprazol an. Dieser Anstieg führt bei kurzzeitiger Anwendung meist nicht zu einem Anstieg über die obere Normgrenze hinaus. Eine Langzeittherapie führt in der Folge aber meist zu einer Verdoppelung der Gastrinwerte. Die Überschreitung der Normwerte geht jedoch nur in Einzelfällen mit einer exzessiven Erhöhung der Gastrinspiegel einher. In der Folge kommt es in seltenen Fällen in der Langzeitanwendung zu einer leichten bis mäßigen Vermehrung spezieller endokriner (ECL = enterochromaffin-like) Zellen des Magens (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**

### Allgemeine Pharmakokinetik

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 nahezu lineare Kinetik.

### Verteilung

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

### Elimination

Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 h, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretshemmung). Der größte Teil der Metaboliten (ca. 80%) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit das mit Sulfat konjugierte Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

### *Besondere Patientengruppen*

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung leidet an einem funktionellen CYP2C19 Enzymmangel (poor metabolizers=langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird Pantoprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach einer Einmaldosis von 40 mg Pantoprazol war die mittlere AUC etwa 6 mal höher in poor metabolizers als in Personen mit intakter CYP2C19 Enzymaktivität (extensive metabolizers). Die mittlere maximale Plasmakonzentration war um ca. 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Pantoprazol.

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (incl. Dialyse-Patienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Pantoprazol wird nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2 - 3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf. Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A, Child B) die Halbwertszeit auf Werte zwischen 7 h und 9 h verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 5 - 7 erhöhen; nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,5 zu.

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und Cmax bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

### *Kinder*

Nach einer intravenösen Einzelgabe von 0,8 bzw. 1,6 mg Pantoprazol pro kg Körpergewicht bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht bzw. dem Alter und der Pantoprazol-Clearance gefunden. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit dem eines Erwachsenen überein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Darüberhinaus traten Plattenepithel-Papillome im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um eine Folgereaktion auf die stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der hochdosierten chronischen Gabe der Substanz handelt. Bei den 2-Jahresstudien 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 tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden Anzeichen einer leichten Fetotoxizität bei Dosen

oberhalb von 5 mg/kg beobachtet. Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen. Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht und nahm mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumedetat (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnet: 2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung, d.h. nach Rekonstitution bzw. Rekonstitution und Verdünnung, wurde für 12 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort angewendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

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

Nicht über 30°C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

10 ml Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit einem Aluminiumschnappdeckel und Kautschukstopfen mit 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Packungsgrößen von 1, 10 und 50 Durchstechflaschen mit Pulver für Injektionslösung.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Eine gebrauchsfertige Lösung wird zubereitet, indem 10 ml einer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung in die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz injiziert werden. Die gebrauchsfertige Lösung ist eine klare, gelbliche Lösung. Diese Lösung wird entweder direkt verabreicht oder nach Mischen mit 100 ml einer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung oder Glucose 55 mg/ml (5%) Injektionslösung. Zum Verdünnen sollten entweder Glas- oder Plastik-Behälter verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung, d.h. nach Rekonstitution bzw. Rekonstitution und Verdünnung, wurde für 12 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Pantoprazol NORMON 40 mg darf nicht mit anderen Lösungsmitteln als den hier genannten hergestellt oder gemischt werden.

Das Arzneimittel sollte intravenös über 2 - 15 Minuten verabreicht werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich für eine einmalige Anwendung vorgesehen. Arzneimittelreste, die in der Durchstechflasche verblieben sind oder ein Arzneimittel, dessen Aussehen sich verändert hat (z. B. bei Eintrübung oder Ausfällung), ist gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Laboratorios NORMON, S.A.  
Ronda de Valdecarrizo, 6  
28760 Tres Cantos, Madrid  
Spanien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

82808.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. April 2011  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

06.2021

**11. VERKAUFSABRENZUNG**

Verschreibungspflichtig