

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol-Micro Labs 20 mg magensaftresistente Tabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Tablette enthält: 20 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium 1,5 H₂O 22,6 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette.

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

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol-Micro Labs 20 mg magensaftresistente Tabletten wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet für:

Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit.

Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis.

Pantoprazol-Micro Labs 20 mg magensaftresistente Tabletten wird bei Erwachsenen angewendet zur:

Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

Die empfohlene orale Dosierung ist eine magensaftresistente Tablette Pantoprazol 20 mg 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. Sobald Symptombesserung erreicht ist, können erneut auftretende Symptome - bei Bedarf - mit Pantoprazol 20 mg einmal täglich kontrolliert werden (on-demand-Therapie). Wenn eine ausreichende Kontrolle der Symptome durch eine bedarfsorientierte Behandlung nicht aufrechterhalten werden kann, sollte ein Wechsel zu einer Dauerbehandlung in Betracht gezogen werden.

Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Reflux-ösophagitis

In der Langzeittherapie wird eine Erhaltungsdosis von einer magensaftresistenten Tablette Pantoprazol 20 mg pro Tag empfohlen, die bei einem Rezidiv auf 40 mg Pantoprazol erhöht werden kann. Für diesen Fall steht Pantoprazol 40 mg zur Verfügung. Nach der Abheilung des Rezidivs kann die Dosis wieder auf 20 mg Pantoprazol reduziert werden.

Erwachsene:

Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen.

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

Besondere Patientengruppe

Kinder und Jugendliche

Pantoprazol 20 mg magensaftresistente Tabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund begrenzter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollten die Leberenzyme während der Behandlung mit Pantoprazol, vor allem während einer Langzeittherapie, regelmäßig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Behandlung mit NSARs

Die Anwendung von Pantoprazol 20 mg mangesaftresistente Tabletten zur Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale 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 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 (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.

Knochenbruch

Protonenpumpenhemmer, besonders, wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (>1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer anerkannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer 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.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Eine Behandlung mit Pantoprazol 20 mg magensaftresistente Tabletten kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen führen, die durch Bakterien wie *Salmonellen* und *Campylobacter* und *C. difficile* verursacht werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)

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

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

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde selten 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. Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie und Hypomagnesiämie-assoziierte Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des 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.

Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLÉ)

Protonenpumpenhemmer sind in sehr seltenen Fällen mit SCLÉ verbunden. Wenn Läsionen auftreten, insbesondere in Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt sind, und wenn diese durch Gelenkschmerzen begleitet werden, sollte der Patient umgehend medizinische Hilfe aufsuchen und der Arzt sollte einen Abbruch der Pantoprazol 20 mg Einnahme in Erwägung ziehen. SCLÉ kann nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer das Risiko von SCLÉ mit anderen Protonenpumpenhemmern erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Aufgrund der tiefen und langanhaltenden Inhibierung der Magensäureproduktion kann 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-Proteasehemmer

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

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

Cumarin-Antikoagulantien (Phenprocoumon oder Warfarin)

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

Methotrexat

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

Andere Interaktionsstudien

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolisierungswege 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 Ethinylestradiol enthielt, wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet.



Eine Interaktion 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 mit p-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst.

Mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

In Interaktionsstudien wurden bei gleichzeitiger Gabe von Pantoprazol mit den entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) keine klinisch relevanten Interaktionen gefunden.

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren oder induzieren

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

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

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Laboruntersuchungen

Es gibt Berichte über falsch-positive Ergebnisse bei einigen Urin-Screening-Tests für Tetrahydrocannabinol (THC) bei Patienten, die Pantoprazol erhalten. Eine alternative

Bestätigungsmethode sollte in Betracht gezogen werden, um positive Ergebnisse zu verifizieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgängen) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt.

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Pantoprazol-Micro Labs 20 mg magensaftresistente Tabletten während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

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.

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.

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Pantoprazol während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden.

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

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Systemorganklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) Hypokalzämie in Zusammenhang mit Hypomagnesiämie, Hypokalämie
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 (Verschwommen sehen)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Fundusdrüsenpolypen (gutartig)	Diarrhoe; Übelkeit/Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag/Exanthem/ Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom (TEN); Erythema multiforme; Photosensibilität, Subakut kutaner Lupus erythematosus (SLCE) Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen		Frakturen an Hüfte, Handgelenk oder Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Muskelkrämpfe als Folge der Elektrolytstörungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulo-interstitielle Nephritis (TIN; mit möglicher Progression zum Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis an der Injektionsstelle	Astenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme		

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

² Muskelkrämpfe als Folge einer Elektrolytstörung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine

kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall

einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-



Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Es wurden bis zu 240 mg 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, dass 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 Symptomfreiheit 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.

Pharmakodynamische Effekte

Die Nüchtern-Gastrinwerte steigen unter Pantoprazol an. Dieser Anstieg führt bei kurzfristiger Anwendung meist nicht zu einem Anstieg über die obere Normgrenze hinaus. 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 Tumore beeinflussen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert. Bereits nach einmaliger oraler Gabe von 20 mg Pantoprazol wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen von etwa 1-1,5 µg/ml werden im Mittel ca. 2,0–2,5 h nach Gabe erreicht und bleiben auch nach Mehrfachgabe konstant.

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

Für die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette wurden Werte um 77% gefunden. 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 Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98%. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

Biotransformation

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.

Eliminierung

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 h, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlängerter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekreteionshemmung).

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

Langsame Metabolisierer

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 Einmalgabe von 40 mg Pantoprazol war die mittlere AUC etwa 6-mal höher bei den langsamen Verstoffwechslern als bei 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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (inklusive Dialysepatienten) 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.

Leberfunktionsstörung

Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A, Child B) die Halbwertszeit auf Werte zwischen 3-6 h verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 3-5 erhöhen, nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 zu.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und von C_{max} bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

Kinder und Jugendliche

Nach einer oralen Einzelgabe von 20 mg bzw. 40 mg Pantoprazol bei Kindern zwischen 5 und 16 Jahren wurden AUC- bzw. C_{max} -Werte ermittelt, die im Bereich derer von Erwachsenen lagen.

Nach intravenösen Einzelgaben 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

Nicht-klinische 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. Darüber hinaus 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 einer peri-postnatalen Reproduktionsstudie an Ratten zur Beurteilung der Knochenentwicklung wurden Anzeichen von Toxizität bei den Nachkommen (Mortalität, geringeres mittleres Körpergewicht, geringere mittlere Körpergewichtszunahme und reduziertes Knochenwachstum) bei Expositionen (C_{max}) von ungefähr dem Doppelten der klinischen Exposition des Menschen beobachtet. Am Ende der Erholungsphase waren die Knochenparameter in allen Gruppen ähnlich, und für die Körpergewichte zeigte sich nach einer arzneimittelfreien Erholungsphase ebenfalls eine

Tendenz zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenjungen vor der Entwöhnung (bis zum Alter von 21 Tagen) berichtet, was schätzungsweise Säuglingen bis zum Alter von zwei Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas geringeren Dosen wurden bei 3 mg/kg keine Nebenwirkungen festgestellt, verglichen mit der niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie.

Die Untersuchungen ergaben 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 in Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Filmüberzug: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisenoxid rot, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Triethylcitrat (E 1505)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen: Falttschachteln mit Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen und HDPE-Behältnis mit Polypropylenverschluss.

Packungen mit 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140, 280, 500 und 700 Tabletten.

HDPE-Behälter mit 1000 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Entsorgung.

Keine besonderen Anforderungen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

88428.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Juli 2013/16. März 2018

10 STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11 VERKAUFSGABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig