

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol AAA® 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als 45,16 mg Pantoprazol-Natrium 1,5 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Elliptische, bikonvexe, dunkelgelbe magensaftresistente Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- Refluxösophagitis

Erwachsene

- Eradikation von *H. pylori* in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera.
- Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Refluxösophagitis

Eine Tablette Pantoprazol AAA 40 mg täglich. In individuellen Fällen kann die Dosis auf 2 Tabletten täglich verdoppelt werden, besonders dann, wenn keine andere Therapie anspricht. Gewöhnlich ist für die Behandlung der Refluxösophagitis ein vierwöchiger Behandlungszeitraum erforderlich. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Abheilung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht.

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 AAA 40 mg
+ 2 mal täglich 1000 mg Amoxicillin
+ 2 mal täglich 500 mg Clarithromycin
- b) 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol AAA 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 AAA 40 mg
+ 2 mal täglich 1000 mg Amoxicillin
+ 2 mal täglich 400-500 mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol)

Im Falle der Kombinationstherapie zur Eradikation der *H. pylori*-Infektion ist die zweite Pantoprazol AAA 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 AAA 40 mg folgende Dosierungsrichtlinien:

Behandlung von Magengeschwüren

1 Tablette Pantoprazol AAA 40 mg täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf andere Arzneimittel angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Pantoprazol AAA 40 mg täglich). Gewöhnlich ist für die Behandlung von Magengeschwüren ein vierwöchiger Zeitraum erforderlich. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Abheilung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht.

Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren

Eine Tablette Pantoprazol AAA 40 mg täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf eine Behandlung angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Pantoprazol AAA 40 mg täglich). Gewöhnlich heilt ein Zwölffingerdarmgeschwür innerhalb von 2 Wochen ab. Wenn ein Behandlungszeitraum von 2 Wochen nicht ausreicht, wird eine Abheilung in fast allen Fällen innerhalb weiterer 2 Wochen erreicht.

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

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg (2 Tabletten Pantoprazol AAA 40 mg) täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosierungen von mehr als 80 mg 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.

Bei Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, ist die Dauer der Behandlung nicht begrenzt und sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie klinisch erforderlich ist.

Besondere Patientengruppen

Kinder unter 12 Jahren

Pantoprazol AAA 40 mg wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten in dieser Altersgruppe (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollte die Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette 20 mg Pantoprazol) nicht überschritten werden.

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kombinationstherapie

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

Auftreten von Warnsymptomen

Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z. B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Melaena) und wenn 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.

Einfluss auf die Vitamin B₁₂-Resorption

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom oder anderen Erkrankungen, die mit einer krankhaften Überproduktion von Magensäure einhergehen und einer Langzeitbehandlung bedürfen, besteht auch bei Pantoprazol, wie bei allen säurehemmenden Arzneimitteln, die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte insbesondere in der Langzeittherapie von Patienten bedacht werden, die Risikofaktoren für eine Vitamin B₁₂-Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B₁₂-Reserven haben oder bei Auftreten von entsprechenden klinischen Symptomen.

Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung, insbesondere wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet, sollten die Patienten regelmäßig überwacht 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 AAA 40 mg kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen 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, Krämpfen, 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Pantoprazol auf die Resorption anderer Arzneimittel

Aufgrund der tiefen und lang anhaltenden Inhibition 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 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-Antikoagulantien (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-Antikoagulantien (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 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, 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 Interaktionsstudien wurde Pantoprazol zusammen mit den entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) verabreicht. Es wurden keine klinisch relevanten Interaktionen 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 AAA 40 mg darf nicht während der Schwangerschaft verwendet 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 AAA 40 mg unterbrochen/weitergeführt wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol AAA 40 mg für die Mutter 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 Arzneimittel-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	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Organsystem				

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose	Leukopenie; Thrombozytopenie; Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie; Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“)
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		
Augenerkrankungen		Sehstörungen/ Verschwommen sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung; Gelbsucht; Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag/Exanthem/ Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödeme		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“)	Arthralgie; Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme		

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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, 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 kurzfristiger Anwendung von Pantoprazol meist nicht zu einem Anstieg über die obere Normgrenze hinaus. Eine Langzeittherapie mit Pantoprazol 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 innerhalb eines einjährigen Behandlungszeitraums 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert. Bereits nach einmaliger oraler Gabe von 40 mg Pantoprazol wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen von etwa 2 – 3 $\mu\text{g/ml}$ werden im Mittel ca. 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.

Elimination

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 Stunde, die Clearance liegt bei ca. 0.1 l/h/kg.

In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

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 Einmalgabe 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 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Pantoprazol.

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (inklusive 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 C_{max} bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

Kinder

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

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.

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 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

Tablettenkern:

Mannitol (Ph.Eur.)

Natriumcarbonat

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Methacrylsäure-Ethylacrylat- Copolymer

Calciumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug:

Opadry White OY-D-7233

bestehend aus:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talkum

Macrogol 400

Natriumdodecylsulfat

Magensaftresistenter Überzug:

Kollicoat MAE 30 DP gelb

bestehend aus:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-Dispersion 30 %

Propylenglycol

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Titandioxid (E171)

Talkum

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung

Packungsgrößen:

7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 magensaftresistente Tabletten

Bündelpackungen mit BP 30 (2x15) magensaftresistenten Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AAA-Pharma GmbH
Liebknechtstr. 33
70565 Stuttgart

8. ZULASSUNGSNUMMER

68469.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12. Januar 2009 / 15. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig