

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gastrozol® 40 mg magensaftresistente Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium-Sesquihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

76,85 mg Maltitol und 0,690 mg Sojalecithin (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Gelbe, ovale 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 und Art der Anwendung

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

#### Empfohlene Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

Refluxösophagitis

Eine Tablette Gastrozol 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 Gastrozol 40 mg  
+ 2 mal täglich 1000 mg Amoxicillin  
+ 2 mal täglich 500 mg Clarithromycin

b) 2 mal täglich 1 Tablette Gastrozol 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 Gastrozol 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 Gastrozol 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 Gastrozol 40 mg folgende Dosierungsrichtlinien:

#### Behandlung von Magengeschwüren

1 Tablette Gastrozol 40 mg täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf andere Arzneimittel angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Gastrozol 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 Gastrozol 40 mg täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf eine Behandlung angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Gastrozol 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 anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg (2 Tabletten Gastrozol 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.

#### *Kinder unter 12 Jahren*

Gastrozol 40 mg wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten in dieser Altersgruppe.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollte die Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette 20 mg Pantoprazol) nicht überschritten werden. Gastrozol 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 Gastrozol 40 mg in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gastrozol 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 Gastrozol 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, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder den Kombinationspartner.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 Meläna) 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 B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte insbesondere in der Langzeittherapie von Patienten beachtet werden, die Risikofaktoren für eine Vitamin B<sub>12</sub> Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B<sub>12</sub> 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 Gastrozol 40 mg kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen wie *Salmonellen*, *Campylobacter* und *C. difficile* 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 her-

vorrufen 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, Gastrozol 40 mg abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren erhöhen.

#### **Kinder**

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern im Alter unter 12 Jahren vor.

#### **Maltitol**

Dieses Arzneimittel enthält Maltitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz sollten Gastrozol 40 mg nicht einnehmen.

#### **Sojaöl**

Diese Arzneimittel enthält Sojaöl. Wenn ein Patient allergisch gegenüber Erdnüssen oder Soja ist, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Aufgrund der tiefen und lang anhaltenden 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 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.

#### **Methotrexat**

Bei gleichzeitiger Gabe hoher Dosen von Methotrexat (z. B. 300 mg) und Protonenpumpen-Inhibitoren wurde eine Erhöhung des Methotrexat-Spiegels in einigen Patienten beobachtet. Deshalb sollte bei Gabe von hohen Dosen an Methotrexat, z. B. bei Krebs oder Psoriasis, eine vorübergehende Absetzung von Pantoprazol in Erwägung gezogen 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, 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 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. Gastrozol 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 Gastrozol 40 mg unterbrochen/weitergeführt wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Gastrozol 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

(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 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 mit Häufigkeitsangabe an.

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

Häufigkeit \ Organ-System	gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	sehr selten (< 1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie; 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); Hypokalzämie <sup>(1)</sup> ; Hypokaliämie
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	Diarrhö; 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; Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität; Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Muskelspasmen <sup>(2)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten bis zum Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme		

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

<sup>(2)</sup> Muskelspasmen als Folge der Elektrolytsörung



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.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

#### 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, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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, 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 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.

#### **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.

#### **5.2 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 µg/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

Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsäch-

liche 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 verlangsamter 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.

#### **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-Kanzerogenitätsstudie 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 Folge-reaktion auf die stark erhöhten Serumgastrin-spiegel bei der Ratte während der hoch-dosierten chronischen Gabe der Substanz handelt.

Bei Ratten und weiblichen Mäusen wurde in den 2-Jahres-Studien eine erhöhte Zahl von Lebertumoren beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Panto-prazol in der Leber interpretiert werden.

Ein geringer Anstieg von neoplastischen Veränderungen in der Schilddrüse wurde in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) bei Ratten beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Panto-prazol induzierten Veränderungen im Ab-bau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Aufgrund der geringen thera-peutischen Dosis beim Menschen, sind schädliche Wirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden Anzeichen einer leichten Fetotoxizi-tät bei Dosen oberhalb von 5 mg/kg beob-achtet.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen. Die Plazenta-gängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht und nahm mit fortschrei-tender Trächtigkeit zu. Daher ist die Kon-zentration im Föten kurz vor dem Wurf er-höhht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern  
 Maltitol (E 965)  
 Crospovidon Typ B  
 Carmellose Natrium  
 Natriumcarbonat (E 500)  
 Calciumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm  
 Poly(vinylalkohol)  
 Talkum (E 553b)  
 Titandioxid (E 171)  
 Macrogol 3350  
 Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
 Natriumcarbonat (E 500)  
 Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer- (1 : 1) (Ph. Eur.)  
 Triethylcitrat (E 1505)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Alu/Alu-Blister: 4 Jahre  
 HDPE Behältnis: 3 Jahre

Nach dem Öffnen des Behältnisses inner-halb von 3 Monaten aufbrauchen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonde-ren Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung

Originalpackung mit 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100 magensaftresistenten Tabletten

HDPE-Behältnis mit PP-Verschluss und Trockenmittel

Originalpackung mit 15, 30, 60, 100 ma-gensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-material ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel  
 Münchener Straße 15  
 06796 Brehna  
 Tel.: 034954/247-0  
 Fax: 034954/247-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

68062.00.00

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

24. September 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

12.2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt