

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Pantoprazol Krewel® 40 mg**

magensaftresistente Tabletten

Pantoprazol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistente Tablette

Elliptische, bikonvexe, dunkelgelbe magensaftresistente Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Verbesserung und Heilung gastrointestinaler Erkrankungen, die einer Verminderung der Magensäure bedürfen:

- Ulcus duodeni
- Ulcus ventriculi
- mittelschwere und schwere Formen der Refluxösophagitis
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Pantoprazol Krewel® 40 mg sollte unzerkaut und unzerbrochen eine Stunde vor einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden.

Empfohlene Dosierung:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Behandlung von mittelschweren und schweren Formen der Refluxösophagitis
Eine Tablette Pantoprazol Krewel® 40 mg täglich.

Erwachsene:

Behandlung von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi
Eine Tablette Pantoprazol Krewel® 40 mg täglich.

Ulcus duodeni

Duodenalulzera heilen normalerweise innerhalb von 2 Wochen ab. Reicht eine zweiwöchige Behandlung nicht aus, wird in den meisten Fällen innerhalb weiterer 2 Wochen eine Heilung erreicht.

Ulcus ventriculi

Normalerweise genügt bei Magengeschwüren eine vierwöchige Behandlung. Reicht diese nicht aus, wird in den meisten Fällen innerhalb weiterer 4 Wochen eine Heilung erreicht.

Langzeitbehandlung von Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen Erkrankungen mit pathologischer Hypersekretion

Die Patienten sollten die Behandlung mit einer Tagesdosis von 80 mg (2 Tabletten Pantoprazol Krewel® 40 mg) beginnen. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäurese-

ktion 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.

Ältere Patienten:

Eine Tagesdosis von 40 mg Pantoprazol sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Eine Tagesdosis von 40 mg Pantoprazol sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit Leberzirrhose:

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten 40 mg Pantoprazol jeden 2. Tag erhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Ferner sollten bei diesen Patienten die Leberenzymwerte während der Behandlung beobachtet werden. Bei einem Anstieg der Leberwerte soll Pantoprazol Krewel® 40 mg abgesetzt werden.

Kinder:

Es liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Kindern vor. Pantoprazoltabletten sollten daher bei Kindern nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Wie andere Protonenpumpeninhibitoren auch, sollte Pantoprazol nicht zusammen mit Atazanavir eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Pantoprazol Krewel® 40 mg abgesetzt werden.

Eine Verminderung der Magensäure gleich welcher Ursache – einschließlich Protonenpumpeninhibitoren – erhöht die Anzahl normalerweise im Gastrointestinaltrakt vorkommender Bakterien. Eine Behandlung mit säurehemmenden Arzneimitteln kann zu einem geringfügig erhöhten Risiko gastrointestinaler Infektionen wie *Salmonella* oder *Campylobacter* führen.

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 Medikamenten, die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte bei Auftreten von entspre-

chenden klinischen Symptomen bedacht werden.

Vor der Behandlung eines Magengeschwürs muss eine maligne Erkrankung ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Pantoprazol Krewel® 40 mg die Beschwerden bösartiger Erkrankungen vermindert und sich so die Diagnosestellung verzögern kann.

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.

Derzeit liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Kindern vor.

Während einer Langzeitbehandlung – insbesondere, wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet – sollten die Patienten regelmäßig untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Atazanavir: Studien mit anderen Protonenpumpeninhibitoren zeigten eine deutliche Verringerung der Atazanavir-Exposition während einer gleichzeitigen Protonenpumpeninhibitor-Behandlung. Während einer Atazanavir-Behandlung ist daher die Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren kontraindiziert.

Es ist möglich, dass Pantoprazol Krewel® 40 mg die Resorption von Arzneimitteln, deren Bioverfügbarkeit pH-abhängig ist (z. B. Ketoconazol, Itrakonazol, Atazanavir), herabsetzt.

Pantoprazol wird über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber verstoffwechselt. Eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln bzw. Substanzen, die über dasselbe Enzymsystem verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. In gezielten Untersuchungen mit einer Reihe solcher Arzneimittel bzw. Substanzen ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen, insbesondere mit Carbamazepin, Coffein, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Ethanol, Glibenclamid, Metoprolol, Naproxen, Nifedipin, Phenytoin, Piroxicam, Theophyllin und ein orales Kontrazeptivum.

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind seit der Markteinführung in wenigen Einzelfällen

bei gleichzeitiger Behandlung Veränderungen der Prothrombinzeit/INR berichtet worden.

Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulanzen behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit/INR nach Beginn und Ende der Pantoprazol-Behandlung und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antacida besteht keine Wechselwirkung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind begrenzt. In Reproduktionsstudien bei Tieren wurde eine leichte Fetotoxizität bei Dosen oberhalb von 5 mg/kg beobachtet. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen über den Übertritt von Pantoprazol in die Muttermilch vor. Pantoprazol

Krewel® 40 mg Tabletten sollten nur angewendet werden, wenn der Vorteil für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus bzw. das Neugeborene übersteigt.

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

Ein Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit, das Bedienen von Maschinen sowie das Arbeiten ohne sicheren Halt sind nicht bekannt. Es können jedoch Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Unter diesen Umständen kann das Reaktionsvermögen herabgesetzt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

Häufigkeit	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Organsystem				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie; Thrombozytopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Oberbauchbeschwerden; Diarrhoe; Verstopfung; Flatulenz	Übelkeit/Erbrechen	Mundtrockenheit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Periphere Ödeme
Leber- und Gallenerkrankungen				Schwerer Leberzellschaden mit der Folge von Gelbsucht mit oder ohne Leberversagen
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen				Erhöhte Leberwerte (Transaminasen, γ-GT); erhöhte Triglyceride; erhöhte Körpertemperatur
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie	Myalgie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel; Sehstörungen (Verschwommensehen)		
Psychiatrische Erkrankungen			Depression; Halluzinationen; Desorientiertheit und Verwirrtheit, insbesondere bei prädisponierten Patienten als auch Verstärkung dieser Symptome im Falle des Vorbestehens	Mentale Depression
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Reaktionen wie Juckreiz und Hautausschlag		Urtikaria; Angioödem; schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Lyell-Syndrom; Photosensibilität

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.

Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, gelten die üblichen Regeln einer Intoxikationstherapie.

Da Pantoprazol stark Protein gebunden ist, ist es nicht leicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
ATC Code: A02BC02

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch spezifische Reaktion mit den Protonenpumpen der Belegzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Belegzelle 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) beeinflussen. 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

Allgemeine Pharmakokinetik

Pantoprazol wird rasch resorbiert und Maximale Plasmaspiegel werden bereits nach einmaliger oraler Gabe von 20 mg Pantoprazol erreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen von etwa $1-1,5 \mu\text{g/ml}$ werden im Mittel ca. 2,0–2,5 h nach Gabe erreicht und bleiben auch nach Mehrfachgabe konstant. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa $0,15 \text{ l/kg}$, die Clearance liegt bei ca. $0,1 \text{ l/h/kg}$.

Für die terminale Eliminationshalbwertszeit wurde ca. 1 h berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Aktivierung von Pantoprazol in der Belegzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

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.

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98 %. Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. 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.

Bioverfügbarkeit

Pantoprazol wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. 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.

Spezielle Patientengruppen

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (incl. 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.

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

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und von 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 pharmakologischen Sicherheit, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten – dies entspricht einer lebenslangen Behandlung – wurden neuroendokrine Neubildungen gefunden. Weiterhin traten in einer Studie Papillome squamöser Zellen im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zu Grunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um einen indirekten Mechanismus infolge der stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der hochdosierten chronischen Gabe der Substanz handelt.

Bei Ratten (nur in einer Studie) und weiblichen Mäusen wurde in den 2-Jahres-Studien eine erhöhte Zahl von Lebertumoren beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden. In einer 2-Jahresstudie wurde bei Ratten 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 im Menschen sind Nebenwirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

Aus Mutagenitätsstudien, Zelltransformationstests und einer DNA-Bindungsstudie zeigt sich, dass Pantoprazol kein genotoxisches Potenzial hat.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise für eine Beeinträchtigung der Fertilität noch für eine teratogene Wirkung.

Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht. Sie nimmt dabei 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:

bestehend aus:
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:

Kolloidat MAE 30 DP gelb
bestehend aus:
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-Dispersion 30 %

Pantoprazol Krewel® 40 mg

Krewel Meuselbach GmbH

Propylenglycol
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Titandioxid (E171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

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:

30 Tabletten N 1

60 Tabletten N 2

100 Tabletten N 3

Anstaltspackung mit 100 Tabletten

Nicht alle Packungen können in den Verkehr gebracht werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstr. 2
53783 Eitorf
Tel.: (02243) 87-0
Fax: (02243) 87-175
E-Mail: Info@krewel-meuselbach.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

68473.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.01.2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin