

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Pantoprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Tabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Gelbe, ovale, bikonvexe, glatte Tablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

- Refluxösophagitis

*Erwachsene*

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer 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

1 magensaftresistente Tablette **Pantoprazol AbZ 40 mg** täglich. In individuellen Fällen kann die Dosis auf 2 magensaftresistente Tabletten täglich verdoppelt werden, besonders dann, wenn keine andere Therapie anspricht. Gewöhnlich ist für die Behandlung der Refluxösophagitis ein 4-wöchiger 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:

- 2-mal täglich 1 magensaftresistente Tablette **Pantoprazol AbZ 40 mg** + 2-mal täglich 1.000 mg Amoxicillin + 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin

- 2-mal täglich 1 magensaftresistente Tablette **Pantoprazol AbZ 40 mg** + 2-mal täglich 400–500 mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol) + 2-mal täglich 250–500 mg Clarithromycin

- 2-mal täglich 1 magensaftresistente Tablette **Pantoprazol AbZ 40 mg** + 2-mal täglich 1.000 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 AbZ 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 AbZ 40 mg** folgende Dosierungsrichtlinien:

#### Behandlung von Magengeschwüren

1 magensaftresistente Tablette **Pantoprazol AbZ 40 mg** täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf andere Arzneimittel angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 magensaftresistente Tabletten **Pantoprazol AbZ 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

1 magensaftresistente Tablette **Pantoprazol AbZ 40 mg** täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf eine Behandlung angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 magensaftresistente Tabletten **Pantoprazol AbZ 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 des Zollinger-Ellison-Syndroms und anderer Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg (2 magensaftresistente Tabletten **Pantoprazol AbZ 40 mg**) täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosen von mehr als 80 mg am Tag sollte die Dosierung halbiert und zweimal täglich eingenommen werden.

Eine temporäre Erhöhung der Dosis auf über 160 mg Pantoprazol ist möglich, sollte aber nicht länger als zur entsprechenden Säurekontrolle angewendet werden. Die Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms und anderer pathologischer hypersekretorischer Zustände ist zeitlich nicht begrenzt und sollte an die klinischen Erfordernisse angepasst werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kinder unter 12 Jahren*

**Pantoprazol AbZ 40 mg** wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette 20 mg Pantoprazol) nicht überschritten werden. **Pantoprazol AbZ 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 **Pantoprazol AbZ 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 AbZ 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 **Pantoprazol AbZ 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 sonstigen Bestandteile oder die Kombinationspartner.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten die Leberenzyme während der Behandlung mit Pantoprazol regelmäßig überwacht werden, insbesondere bei einer langfristigen Anwendung. Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Kombinationstherapie*

Bei der Kombinationstherapie sind die Zusammenfassungen der Merkmale aller beteiligten Arzneimittel zu beachten.

#### *Auftreten von Warnsymptomen*

Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z. B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Melaena) und wenn der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein solches vorliegt, sollte eine

bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Pantoprazol deren Symptome vermindern und die Diagnosestellung verzögern kann.

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

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

**Einfluss auf die Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption**  
Bei Patienten, die unter dem Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen pathologischen hypersekretorischen Zuständen leiden, bei denen eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, kann Pantoprazol genau wie alle magensäureblockierenden Mittel die Absorption von Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie vermindern. Dies sollte bei Patienten mit reduzierten Körperspeichern oder Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B<sub>12</sub>-Absorption bei der Langzeitbehandlung bzw. Beobachtung der entsprechenden klinischen Symptome berücksichtigt werden.

#### Langzeitanwendung

Bei einer Langzeitbehandlung sollten die Patienten, insbesondere wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet, regelmäßig überwacht werden.

#### 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.

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 Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

**Bakterielle gastrointestinale Infektionen**  
Pantoprazol kann, wie alle Protonenpumpenhemmer (PPIs), zu einem Anstieg der Anzahl der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien führen. Eine Behandlung mit **Pantoprazol AbZ 40 mg** kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen wie *Salmonellen* und *Campylobacter* führen.

#### Subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, **Pantoprazol AbZ 40 mg** abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 5,85 mg Natrium je Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Aufgrund der profunden und lang anhaltenden Inhibition der Magensäureproduktion, kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln reduzieren, deren Bioverfügbarkeit vom pH-Wert abhängig ist (z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itracozazol, 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 sowie 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.

Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Antaziden traten nicht auf.

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

### 4.6 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 AbZ 40 mg** darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

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

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

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen 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 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.

#### 4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung beim Menschen sind nicht bekannt.

Es wurden bis zu 240 mg intravenös über 2 Minuten verabreicht 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 die Sekretion von Salzsäure im Magen durch spezifische Blockade der Protonenpumpen der Parietalzellen hemmt.

Pantoprazol wird in der sauren Umgebung in den Parietalzellen in seine aktive Form umgesetzt, wo es das  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase-Enzym hemmt, d. h. die letzte Phase der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig und betrifft sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von 2 Wochen Symptombefreiung erreicht. Genau wie bei anderen Protonenpumpeninhibitoren und  $H_2$ -Rezeptorinhibitoren wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert und dadurch Gastrin im Verhältnis zur Reduzierung der Azidität erhöht. Die Gastrinerhöhung ist reversibel. Da Pantoprazol die Bindung zum Enzym distal zur Zellenrezeptorebene eingeht, kann

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

Häufigkeit Organ-Klassen	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie; Leukopenie	
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)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Depression (und Verschlechterung)	Desorientierung (und Verschlechterung)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlechterung bei Vorbestehen dieser Symptome)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen; Schwindel			
Augenerkrankungen		Sehstörungen (Verschwommensehen)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe; Übelkeit/Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, $\gamma$ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag/Exanthem/Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität; subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Astenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme		



es die Salzsäuresekretion unabhängig von der Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Unabhängig davon, ob das Präparat oral oder intravenös verabreicht wird, ist der Effekt gleich.

Die Gastrinwerte im nüchternen Zustand erhöhen sich bei der Gabe von Pantoprazol. Bei einer kurzzeitigen Anwendung übersteigen sie in den meisten Fällen nicht die obere Normgrenze. Während der Langzeitbehandlung verdoppeln sich die Gastrinspiegel in den meisten Fällen. Eine übermäßige Erhöhung tritt allerdings nur in isolierten Fällen auf. Infolgedessen ist während der Langzeitbehandlung in einer Minderheit von Fällen ein leichter bis mäßiger Anstieg bei der Anzahl von spezifischen endokrinen Zellen (ECL) zu beobachten (einfach eine adenomatoide Hyperplasie). Den bisher durchgeführten Studien zufolge wurde jedoch die Bildung von Karzinoidvorläufern (atypische Hyperplasie) oder gastrischen Karzinoiden, wie sie in Tierversuchen berichtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), beim Menschen nicht beobachtet.

Ein Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol von mehr als einem Jahr auf endokrine Parameter der Schilddrüse lässt sich nach den Ergebnissen aus Tierstudien nicht völlig ausschließen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert und die maximale Plasmakonzentration ist schon nach einer einzigen oralen Dosis von 40 mg 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 beträgt etwa 98 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

### Elimination

Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 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 Protonenpumpen der Parietalzelle korreliert die Eliminations-

halbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretehemmung).

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.

### Merkmale bei Patienten/speziellen Personengruppen

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

Wenn Pantoprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Dialysepatienten) angewendet wird, ist keine Dosisreduzierung erforderlich. Genau wie bei gesunden Personen weist Pantoprazol eine kurze Halbwertszeit auf. Nur sehr geringe Mengen Pantoprazol werden dialysiert. Auch wenn der Hauptmetabolit eine moderat verzögerte Halbwertszeit hat (2 bis 3 Stunden), verläuft die Ausscheidung immer noch schnell und es tritt somit keine Akkumulation auf.

Auch wenn sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Klassen A und B nach Child) die Halbwertszeit auf 7 bis 9 Stunden und die AUC-Werte um einen Faktor von 5 bis 7 erhöht haben, ist die maximale Serumkonzentration im Vergleich zu gesunden Probanden nur geringfügig um einen Faktor von 1,5 gestiegen.

Eine leichte Erhöhung der AUC- und  $C_{max}$ -Werte bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden ist klinisch ebenfalls nicht relevant.

### Kinder

Nach der Gabe von einzelnen oralen Dosen von 20 oder 40 mg Pantoprazol bei Kindern im Alter zwischen 5 und 16 Jahren lagen AUC und  $C_{max}$  im Bereich der entsprechenden Werte von Erwachsenen. Nach der Gabe von einzelnen intravenösen Dosen von 0,8 bzw. 1,6 mg/kg Pantoprazol bei Kindern im Alter zwischen 2 und 16 Jahren bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Pantoprazol-Clearance und dem Alter oder Gewicht. AUC und Verteilungsvolumen entsprachen den Daten von Erwachsenen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen ge-

funden. Außerdem wurden Plattenepithelpapillome im Vormagen von Ratten festgestellt. 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 Sekundärreaktion auf die massiv erhöhten Serumgastrinspiegel der Ratte während der chronischen hochdosierten Behandlung handelt.

In den 2-Jahres-Studien an Nagetieren wurde eine erhöhte Anzahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert wurde.

Bei der Gruppe von Ratten, die die höchste Dosis (200 mg/kg) erhielt, wurde ein geringer Anstieg neoplastischer Veränderungen in der Schilddrüse beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Rattenleber zusammen. Da die therapeutische Dosis beim Menschen gering ist, sind keine schädlichen Wirkungen auf die Schilddrüsen zu erwarten.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden Anzeichen einer leichten Foetotoxizität bei Dosen oberhalb von 5 mg/kg beobachtet.

Untersuchungen ergaben keine Hinweise für eine Beeinträchtigung der Fertilität oder auf eine teratogene Wirkung. Die Plazentagängigkeit wurde an der Ratte untersucht und es wurde festgestellt, dass sie sich mit fortschreitender Gestation erhöht. Infolgedessen ist die Konzentration von Pantoprazol im Foetus kurz vor dem Wurf erhöht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kern:

Dinatriumhydrogenphosphat  
Mannitol (Ph. Eur.) (E421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Überzug:

Hypromellose  
Triethylcitrat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer- (1 : 1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (Alu/Alu-Blisterpackungen)  
7 magensaftresistente Tabletten  
14 magensaftresistente Tabletten  
15 magensaftresistente Tabletten

28 magensaftresistente Tabletten  
30 magensaftresistente Tabletten  
56 magensaftresistente Tabletten  
60 magensaftresistente Tabletten  
98 magensaftresistente Tabletten  
100 magensaftresistente Tabletten

#### **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**

**AbZ**-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

72736.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
13. Oktober 2010

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2015

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt