

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol !@ctavis 20 mg magensaftresistente Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium-Sesquihydrat 22,58 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette.

Elliptische, bikonvexe, hellgelbe, überzogene Tablette.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

*Pantoprazol !@ctavis wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur:*

- Symptomatischen Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit
- Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis

*Pantoprazol !@ctavis wird angewendet bei Erwachsenen zur:*

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

*Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit:*

Die empfohlene orale Dosierung ist eine magensaftresistente Tablette Pantoprazol !@ctavis 20 mg pro Tag. Eine Symptombesserung wird im Allgemeinen innerhalb von 2–4 Wochen erreicht. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Symptombesserung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht. Sobald Symptombesserung erreicht ist, können erneut auftretende Symptome – bei Bedarf – mit Pantoprazol !@ctavis 20 mg einmal täglich kontrolliert werden (on-demand-Therapie). Wenn eine ausreichende Kontrolle der Symptome durch eine bedarfsorientierte Behandlung nicht aufrechterhalten werden kann, ist ein Wechsel zu einer Dauerbehandlung in Betracht zu ziehen.

*Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis:*

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

### Erwachsene

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

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

### **Besondere Patientengruppen**

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Pantoprazol !@ctavis bei Kindern unter 12 Jahren wird aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut und unzerbrochen als Ganzes 1 Stunde vor einer Mahlzeit mit etwas Wasser einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sind die Leberenzyme während der Behandlung mit Pantoprazol, vor allem während einer Langzeittherapie, regelmäßig zu überwachen. Bei einem Anstieg der Leberenzyme soll die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Behandlung mit NSAR

Die Anwendung von Pantoprazol !@ctavis 20 mg zur Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera soll auf Patienten beschränkt werden, die einer fortgesetzten Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen und die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von gastrointestinalen Komplikationen haben. Das erhöhte Risiko soll anhand individueller Risikofaktoren, z. B. hohes Alter (> 65 Jahre), früher aufgetretene gastroduodenale Ulzera oder Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bewertet werden.

#### Bösartige Magenerkrankungen

Ein symptomatisches Ansprechen auf Pantoprazol kann die Symptome bösartiger Magenerkrankungen maskieren und so die Diagnosestellung verzögern.

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.

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

#### Gleichzeitige Anwendung mit HIV-Proteasehemmern

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern (wie Atazanavir), deren Absorption vom sauren pH-Wert im Magen abhängig ist, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Einfluss auf die Vitamin B12-Resorption

Wie bei allen säurehemmenden Arzneimitteln besteht auch bei Pantoprazol die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies soll in der Langzeittherapie von Patienten bedacht werden, die besonderen Risikofaktoren für eine Vitamin B12-Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B12-Reserven haben, oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

#### Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung, insbesondere wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet, sollen die Patienten regelmäßig überwacht werden.

#### Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Eine Behandlung mit Pantoprazol kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen verursacht durch Bakterien wie *Salmonellen* und *Campylobacter* oder *C. difficile* führen.

#### Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit PPI (Protonenpumpenhemmern), wie Pantoprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es kaum Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Hypomagnesiämie kann zu Hypocalciämie und/oder zu Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie (und mit Hypomagnesiämie assoziierte Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie) nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI. Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPI mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z. B. Diuretika), einnehmen, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Knochenbrüche

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, leicht erhöhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10–40 % erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

#### Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs: severe cutaneous adverse reactions), einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse

(TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Pantoprazol mit unbekannter Häufigkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

#### 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, soll der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal soll erwägen, Pantoprazol !@ctavis abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### Auswirkung auf Laboruntersuchungen

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

#### Sonstiger Bestandteil

##### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro magensaftresistente Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

#### Arzneimittel mit pH-Wert abhängiger Resorption

Aufgrund der profunden und langanhaltenden Hemmung der Magensäuresekretion kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln, für die der gastrische pH-Wert eine entscheidende Komponente für die orale Bioverfügbarkeit darstellt, beeinträchtigen (z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib).

#### HIV-Proteasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern (wie Atazanavir), deren Absorption vom sauren pH-Wert im Magen abhängig ist, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z. B.: der Viruslast) empfohlen. Eine Pantoprazol Dosis von 20 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Die Dosierung des HIV-Proteasehemmers muss eventuell angepasst werden.

#### Cumarin-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert. Allerdings gab es Berichte über ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig PPIs und Warfarin oder Phenprocoumon erhalten haben. Ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit kann zu abnormalen Blutungen und sogar zum Tod führen. Patienten, die mit Pantoprazol und Warfarin oder Phenprocoumon behandelt werden, müssen auf ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit hin überwacht werden.

### Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Dosen Methotrexat (z. B. 300 mg) und Protonenpumpenhemmern wurde bei manchen Patienten ein Anstieg der Methotrexatspiegel berichtet. Deshalb sollte bei Anwendung von Methotrexat in hohen Dosen (wie z. B. bei Krebs und Psoriasis) ein vorübergehendes Absetzen 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 Metabolismuswege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet.

Eine Wechselwirkung von Pantoprazol mit anderen Arzneimitteln, die über das gleiche Enzymsystem metabolisiert werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse einer Reihe von Interaktionsstudien zeigen, dass Pantoprazol weder die Metabolisierung von Wirkstoffen über CYP1A2 (wie Coffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) noch die mit p-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst.

Mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkungen.

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

### Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen oder anregen

CYP2C19 Inhibitoren wie zum Beispiel Fluvoxamin könnten die systemische Belastung mit Pantoprazol erhöhen. Eine Dosis-Reduktion sollte bei Patienten, die über einen langen Zeitraum mit hohen Pantoprazol-Dosen behandelt werden oder bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, in Betracht gezogen werden.

Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen, wie zum Beispiel Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), könnten die Plasma-Konzentrationen von PPIs, die durch diese Enzymsysteme metabolisiert werden, beeinflussen.

### Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Laboruntersuchungen

Es gibt Berichte über falsch-positive Ergebnisse bei einigen Urin-Screening-Tests für Tetrahydrocannabinol (THC) bei Patienten, die Pantoprazol erhalten. Eine alternative Bestätigungsmethode ist in Betracht zu ziehen, um positive Ergebnisse zu verifizieren.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Eine mäßige Datenmenge bei Schwangeren (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) weist nicht auf zu Missbildungen führende oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin.

In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Pantoprazol in der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden.

### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Es liegen nur ungenügende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die menschliche Muttermilch vor, es wurde aber über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Pantoprazol unterbrochen /unterlassen wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Fertilität nach der Verabreichung von Pantoprazol (siehe Abschnitt 5.3).

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

Pantoprazol hat keinen oder nur einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Arzneimittel-Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von Arzneimittel-Nebenwirkungen (UAW) erwartet werden.

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.

| <b>Häufigkeit</b>                        | <b>Häufig</b> | <b>Gelegentlich</b> | <b>Selten</b>  | <b>Sehr selten</b>                         | <b>Nicht bekannt</b>                                  |
|--|---------------|---------------------|--|--|---|
| <b>Systemorganklasse</b>                 |               |                     |  |  |   |
| Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems |               |                     | Agranulozytose   | Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie |   |
| Erkrankungen des Immunsystems            |               |                     | Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock) |  |   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen    |               |                     | Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte   |  | Hyponatriämie; Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); |

|  |                                      |  |   |  |  |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
|  |                                      |  | (Triglyceride, Cholesterin);<br>Gewichtsveränderungen |  | Hypokalzämie <sup>(1)</sup> ,<br>Hypokaliämie <sup>(1)</sup>   |
| 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                | Drüsenpolyphen des Fundus (gutartig) | Diarrhoe; Übelkeit/Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden |   |  | Mikroskopische Kolitis   |
| Leber- und Gallenerkrankungen                          |                                      | erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, $\gamma$ -GT)  | erhöhtes Bilirubin                                    |  | Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes         |                                      | Ausschlag / Exanthem / Eruption; Pruritus  | Urtikaria; Angioödeme                                 |  | Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom (TEN); Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); Erythema multiforme; Lichtempfindlichkeit; Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen |                                      | Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)  | Arthralgie; Myalgie                                   |  | Muskelspasmus <sup>(2)</sup>   |

|  |  |                                    |   |  |   |
|--|--|------------------------------------|---|--|---|
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |  |                                    |   |  | Tubulointerstitielle Nephritis (TIN) (mit möglicher Verschlechterung zu Niereninsuffizienz) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |  |                                    | Gynäkomastie                              |  |   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |  | Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein | erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme |  |   |

<sup>(1)</sup> Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie können in Verbindung stehen mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)

<sup>(2)</sup> Muskelspasmus als Folge eines Elektrolytungleichgewichts

### **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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 Österreich  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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<sub>2</sub>-Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

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

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht.

Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10 mg–80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe eine lineare Kinetik.

Für die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette wurden Werte um 77 % gefunden. Eine Beeinflussung der AUC und der maximalen Serumkonzentration und damit der Bioverfügbarkeit durch gleichzeitig eingenommene Nahrung wurde nicht festgestellt. Lediglich die Variabilität der Lag-Time wird durch gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erhöht.

#### Verteilung

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

### Biotransformation

Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

### Elimination

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 Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

Der größte Teil der Metaboliten von Pantoprazol (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

#### *Poor metabolizers*

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.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (inklusive Dialysepatienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Pantoprazol wird nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2–3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Ältere Personen*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

Nach intravenösen Einzelgaben von 0,8 bzw. 1,6 mg Pantoprazol pro kg Körpergewicht bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht oder dem Alter und der Pantoprazol-Clearance gefunden. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit dem eines Erwachsenen überein.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden.

Darüber hinaus traten Plattenepithel-Papillome im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um eine Folgereaktion auf die stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der hochdosierten chronischen Gabe der Substanz handelt. Bei den 2-Jahresstudien an Nagetieren trat eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen auf, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Bei Ratten wurde ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis beim Menschen sind schädliche Wirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

In einer peri-postnatalen Ratten-Reproduktionsstudie zur Beurteilung der Knochenentwicklung wurden Anzeichen von Toxizität bei den Nachkommen (Mortalität, geringeres mittleres Körpergewicht, geringere mittlere Körpergewichtszunahme und reduziertes Knochenwachstum) bei Expositionen ( $C_{max}$ ) von ungefähr dem Doppelten der klinischen Exposition des Menschen beobachtet. Am Ende der Erholungsphase waren die Knochenparameter in allen Gruppen ähnlich, und die Körpergewichte tendierten nach einer arzneimittelfreien Erholungsphase ebenfalls zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenwelpen vor der Entwöhnung (bis zum Alter von 21 Tagen) berichtet, was schätzungsweise Säuglingen bis zum Alter von zwei Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas geringeren Dosen wurden bei 3 mg/kg keine Nebenwirkungen festgestellt, verglichen mit einer niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen.

Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht und nahm mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration in Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mannitol

Natriumcarbonat, wasserfrei

Natriumstärkeglycolat, Typ A

Methacrylsäure-Copolymer

Calciumstearat

#### Erster Überzug:

Opadry, weiß OY-D-7233

- Hypromellose 3cP
- Titandioxid (E171)

- Talkum
- Macrogol 400
- Natriumdodecylsulfat

Zweiter Überzug:

Kollicoat MAE 30 DP yellow

- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer
- Polysorbat 80
- Natriumdodecylsulfat
- Propylenglycol
- Eisenoxid gelb (E172)
- Titandioxid (E171)
- Talkum

## **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**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 14, 28 oder 30 Tabletten.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-27472

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Februar 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. November 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

03.2024

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.