

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol Genericon 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine magensaftresistente Tablette enthält 76,85 mg Maltitol und 0,69 mg Lecithin (aus Sojaöl gewonnen) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten.
Gelbe, ovale Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- Behandlung von Refluxösophagitis

Erwachsene

- Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera.
- Behandlung von Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür.
- Behandlung eines Zollinger-Ellison-Syndroms und anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Refluxösophagitis

Eine Tablette Pantoprazol Genericon 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 erfolgt die Eradikation des Keims durch eine Kombinationstherapie. Bezüglich der lokalen Resistenzlage sowie der korrekten Anwendung

und Verschreibung der Antibiotika sind offizielle lokale Richtlinien (z.B. nationale Empfehlungen) zu beachten. Je nach Resistenzbild werden zur Eradikation von *H. pylori* die folgenden Kombinationen empfohlen:

- a) 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol Genericon 40 mg
+ 2 mal täglich 1000 mg Amoxicillin
+ 2 mal täglich 500 mg Clarithromycin
- b) 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol Genericon 40 mg
+ 2 mal täglich 400-500 mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol)
+ 2 mal täglich 250-500 mg Clarithromycin
- c) 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol Genericon 40 mg
+ 2 mal täglich 1000 mg Amoxicillin
+ 2 mal täglich 400-500 mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol)

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

Behandlung von Magengeschwüren

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

Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren

Eine Tablette Pantoprazol Genericon täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf eine Behandlung angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Pantoprazol Genericon 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 Pantoprazol Genericon 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 ist jedoch nicht länger beizubehalten, 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 so lange fortzusetzen, wie sie klinisch erforderlich ist.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden ist die Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette 20 mg Pantoprazol) nicht zu überschreiten. Pantoprazol Genericon 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 in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Pantoprazol Genericon 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 in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, Sojaöl, Erdnuss 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 regelmäßig zu überwachen, vor allem während einer Langzeittherapie. Bei einem Anstieg der Leberenzyme soll die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinationstherapie

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

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 Meläna) und wenn Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein solches vorliegt, ist eine bösartige Erkrankung auszuschließen.

Falls 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

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

Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung, insbesondere wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet, sind die Patienten regelmäßig zu überwachen.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

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

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit PPIs (Protonenpumpenhemmer), 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 Hypokalziämie und/oder zu Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie (und mit Hypomagnesiämie assoziierte Hypokalziämie 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 PPIs 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 sind gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien zu behandeln und ausreichend mit Kalzium und Vitamin D zu versorgen.

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 sind auf die Anzeichen und Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. 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, hat der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal muss erwägen, Pantoprazol Genericon abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko für einen 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, soll die Behandlung mit Pantoprazol Genericon 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.

Sonstige Bestandteile

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

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 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 lang anhaltenden Inhibierung der Magensäureproduktion, 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 soll nicht überschritten werden. Die Dosierung des HIV-Proteasehemmers muss eventuell angepasst werden.

Cumarin-Antikoagulantien (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 ist bei Anwendung von Methotrexat in hohen Dosen (wie z.B. bei Krebs und Psoriasis) ein vorübergehendes Absetzen von Pantoprazol in Erwägung zu ziehen.

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.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

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

Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen oder anregen

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

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 soll die Anwendung von Pantoprazol Genericon 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 Genericon unterbrochen/unterlassen wird, sind daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol Genericon für die Mutter gegeneinander abzuwiegen.

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 (UAWs) 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.

Häufigkeit \ Organ-System	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie; Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypokalziämie ¹ , Hypokaliämie ¹
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	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhö; Übelkeit; Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			Mikroskopische Kolitis

Häufigkeit / Organ-System	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -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; Photosensibilität; subakuter kutaner Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Muskelspasmus ²
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		

¹ Hypokalziämie und/oder Hypokaliämie können in Verbindung stehen mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)

² 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.

Falls es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommt, 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 Symptomfreiheit 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.

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 abzusetzen sind. 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 40 mg Pantoprazol wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen von etwa 2-3 $\mu\text{g/ml}$ werden im Mittel ca. 2,5 h nach Gabe erreicht und bleiben auch nach Mehrfachgabe konstant.

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht. Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10-80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser

Gabe eine lineare Kinetik.

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

Verteilung

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

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 h, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen in der 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

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 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.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und 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

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

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

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

In 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

Maltitol (E965)

Crospovidon Typ B

Carmellose-Natrium

Wasserfreies Natriumcarbonat

Calciumstearat

Tablettenfilm

Poly(vinylalkohol)

Talkum

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Sojalecithin
Gelbes Eisenoxid (E172)
Wasserfreies Natriumcarbonat
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Triethylcitrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Alu/Alu-Blisterpackung: 5 Jahre
HDPE Behältnis: 5 Jahre

HDPE Behältnis: Nach dem ersten Öffnen: 3 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 in Packungsgrößen von 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98 und 100 magensaftresistenten Tabletten.

HDPE Behältnis mit PP Sicherheitsverschluss und Trockenmittel in Packungsgrößen von 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98 und 100 magensaftresistenten Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27543

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.