

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol SUN 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat)

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weiße bis fast weiße Trockensubstanz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

- Refluxösophagitis
- Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion der Magensäure einhergehen

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die intravenöse Gabe von Pantoprazol SUN wird nur empfohlen, wenn die orale Anwendung nicht angezeigt ist. Es liegen Daten zur intravenösen Anwendung über einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor. Daher sollte die Behandlung mit Pantoprazol SUN i.v. beendet werden, sobald eine orale Behandlung möglich ist, und stattdessen 40 mg Pantoprazol oral verabreicht werden.

Empfohlene Dosierung

Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, Refluxösophagitis

Die empfohlene intravenöse Dosis ist eine Durchstechflasche Pantoprazol SUN (40 mg Pantoprazol) täglich.

Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und bei anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, sollte die Behandlung der Patienten mit einer Tagesdosis von 80 mg Pantoprazol SUN beginnen. Im Anschluss kann die Dosierung nach Bedarf angepasst werden, wobei die Bestimmung der Magensäuresekretion als Indikator dient. Bei Dosierungen über 80 mg täglich sollte die Dosis geteilt und zweimal täglich verabreicht werden. Eine zeitweise Erhöhung der Dosis auf über 160 mg Pantoprazol täglich ist möglich, sollte aber nicht länger beibehalten werden als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich.

Wenn eine rasche Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist, ist bei der Mehrzahl der Patienten eine Anfangsdosis von 2 x 80 mg Pantoprazol SUN ausreichend, um innerhalb einer Stunde die Säureproduktion in den Zielbereich (<10 mEq/h) zu senken.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pantoprazol SUN ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Daher wird Pantoprazol SUN für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Die derzeit verfügbaren Daten sind im Abschnitt 5.2 beschrieben. Jedoch kann auf Grundlage dieser Daten keine Dosierungsempfehlung aufgestellt werden.

Patienten mit eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (eine halbe Durchstechflasche Pantoprazol SUN 40 mg) nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel sollte nur durch einen Arzt und unter angemessener medizinischer Überwachung angewendet werden.

Eine gebrauchsfertige Lösung wird in 10 ml einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) hergestellt. Hinweise zur Herstellung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die gebrauchsfertige Lösung kann direkt oder nach Mischen mit 100 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 55 mg/ml (5 %) angewendet werden.

Nach der Herstellung muss die Lösung innerhalb von 12 Stunden verwendet werden.

Dieses Arzneimittel sollte intravenös über 2-15 Minuten angewendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Auftreten von Warnsymptome

Bei Auftreten von Warnsymptomen (z.B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckbeschwerden, Erbrechen von Blut, Anämie oder Blut im Stuhl/Teerstuhl) und wenn Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder eine 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 angemessener Behandlung weiter bestehen, sind weitere Untersuchungen in Betracht zu ziehen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten während der Behandlung die Leberenzymwerte kontrolliert werden. Bei einem Anstieg der Leberenzymwerte, sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Protonenpumpen-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir und einem Protonenpumpen-Hemmer für unbedingt notwendig erachtet wird, wird eine engmaschige Überwachung (z.B. Viruslast) zusammen mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosierung auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Eine Dosierung von 20 mg Pantoprazol täglich sollte nicht überschritten werden.

Durch Bakterien hervorgerufene gastrointestinale Infektionen

Pantoprazol kann wie alle Protonenpumpen-Hemmer die Anzahl der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien erhöhen. Eine Behandlung mit Pantoprazol SUN kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen verursacht durch Bakterien wie *Salmonella* und *Campylobakter* oder *Clostridium difficile* führen.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPIs wie Pantoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs. Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Subakuter kutaner Lupus erythematosus (SCLE)

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

Knochenbrüche

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 sollten entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Pantoprazol 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.

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

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Aufgrund der ausgeprägten und langanhaltenden Hemmung der Magensäure-Sekretion kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln mit einer pH-abhängigen Bioverfügbarkeit wie z.B. Antimykotika vom Azol-Typ wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib vermindern.

HIV-Proteasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV, deren Resorption pH-abhängig ist, zusammen mit Protonenpumpen-Hemmern kann zu einer deutlichen Erniedrigung der Bioverfügbarkeit dieser HIV-Arzneimittel führen und kann so die Wirksamkeit dieser Arzneimittel negativ beeinflussen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpen-Hemmern und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Falls eine Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpen-Hemmer nicht zu vermeiden ist, werden engmaschige medizinische Kontrolluntersuchungen (z. B. Viruslast) empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag sollte nicht überschritten werden. Die Anpassung der Dosis der HIV-Proteasehemmer kann erforderlich sein.

Cumarin-Antikoagulantien (Phenprocoumon oder Warfarin)

Obwohl in klinischen Pharmakokinetik-Studien keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind seit der Markteinführung in wenigen Einzelfällen bei gleichzeitiger Behandlung Veränderungen der Prothrombinzeit / INR berichtet worden. Erhöhte INR- und Prothrombin-Werte können zu unnatürlichen Blutungen, bis hin zum Tode, führen. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulantien (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit/INR nach Beginn und Ende der Pantoprazol-Behandlung und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen.

Andere Wechselwirkungs-Studien

Pantoprazol wird weitgehend in der Leber durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem verstoffwechselt. Der Hauptstoffwechselweg ist dabei die Demethylierung durch CYP2C19; zu den weiteren Abbauwegen zählt die Oxidation durch CYP3A4.

Wechselwirkungsstudien mit Arzneimitteln, die ebenfalls über diese Stoffwechselwege abgebaut werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und ein orales Kontrazeptivum, das Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthält, zeigten keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen.

Eine Interaktion von Pantoprazol mit anderen Arzneimitteln oder Verbindungen, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse einer Reihe von Wechselwirkungsstudien belegen, dass Pantoprazol den Metabolismus von Wirkstoffen, die durch CYP1A2 (wie Coffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) verstoffwechselt werden, nicht beeinflusst und keinen Einfluss auf die über P-Glykoprotein gesteuerte Resorption von Digoxin hat.

Mit gleichzeitig verabreichten Antazida bestehen keine Wechselwirkungen.

Auch zur gleichzeitigen Anwendung von Pantoprazol mit entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen gefunden.

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren oder induzieren

Inhibitoren von CYP2C19, wie Fluvoxamin, können die systemische Pantoprazolkonzentration erhöhen. Eine Dosisreduktion kann bei Patienten, die unter einer Langzeitbehandlung mit einer hohen Dosis Pantoprazol stehen oder die Leberfunktionsstörungen aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen wie Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), können den Plasmaspiegel von Protonenpumpenhemmern über diese Enzymsysteme reduzieren.

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.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pantoprazol SUN sollte 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. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch vor, jedoch wurde über die Ausscheidung in die Muttermilch berichtet. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte die Entscheidung, ob das Stillen fortgeführt/ unterbrochen oder die Behandlung mit Pantoprazol SUN fortgeführt/unterbrochen wird, den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen der Behandlung mit Pantoprazol SUN für die Mutter berücksichtigen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keinen Hinweis auf eine eingeschränkte 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 geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es können Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten hiervon betroffen sind, sollten sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

4.8. Nebenwirkungen

Bei ungefähr 5% der Patienten können Nebenwirkungen auftreten. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Thrombophlebitis an der Injektionsstelle. Diarrhö und Kopfschmerzen treten bei ca. 1% der Patienten auf.

Die Tabelle unten führt die im Zusammenhang mit Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen auf, geordnet nach den folgenden Häufigkeitsangaben:

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 (kann auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht geschätzt werden).

Für alle Nebenwirkungen die während der Vermarktung berichtet wurden, ist es nicht möglich, Nebenwirkungshäufigkeiten anzugeben und daher sind sie unter der Kategorie „nicht bekannt“ aufgeführt.

Innerhalb einer Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Schwere in absteigender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen mit Pantoprazol in klinischen Studien und aus der Erfahrung seit Markteinführung

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	nicht bekannt
Organsystem					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (inkl. anaphylaktischer Reaktionen und anaphylaktischem Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie und Anstiege der Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterol); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) Hypocalcämie ¹ , Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und alle Formen der Verschlimmerung dieser Symptome)	Desorientierung (und alle Formen der Verschlimmerung dieser Symptome)	Halluzination; Verwirrung (besonders bei prädisponierten Patienten, und die Verschlimmerung dieser Symptome bei Vorbestehen)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen, verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Drüsenpolyphen des Fundus (gutartig)	Durchfall; Übelkeit / Erbrechen; Oberbauchbeschwerden und Blähungen; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und Unwohlsein			Mikroskopische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberwerte (Transaminasen, γ -GT)	Erhöhte Bilirubinwerte		Hepatozelluläre Verletzungen; Gelbsucht ; Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag / Exanthem/ Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödem		Stevens-Johnson Syndrom; Lyell Syndrom; Erythema multiforme; Lichtempfindlichkeit; Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Muskelspasmen ²
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege					Interstitielle Nephritis (mit möglichem Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis an der Injektionsstelle	Asthenie, Erschöpfung und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur ; periphere Ödeme		

¹ Hypocalcämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

² Muskelspasmen als Konsequenz einer Elektrolytstörung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.
Eine systemische Exposition mit bis zu 240 mg intravenös über 2 Minuten verabreicht wurde gut vertragen.
Pantoprazol liegt weitgehend proteingebunden vor; es ist nicht leicht dialysierbar.

Im Fall einer Überdosierung mit klinischen Anzeichen einer Intoxikation können abgesehen von einer symptomatischen und unterstützenden Behandlung keine spezifischen Therapieempfehlungen ausgesprochen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer;
ATC-Code: A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol das die Sekretion von Salzsäure in den Magen durch spezifische Reaktion an den Protonenpumpen der Belegzellen hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Milieu der Belegzellen in seine aktive Form umgewandelt und hemmt hier die H^+ , K^+ -ATPase, d.h. die letzte Stufe der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig und betrifft sowohl die basale als auch die stimulierte Magensäure-sekretion. Die Mehrzahl der Patienten wird innerhalb von 2 Wochen symptomfrei. Wie bei anderen Protonenpumpen-Hemmern und H_2 -Rezeptor-Blockern verringert die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure und bewirkt einen Gastrin-Anstieg, proportional zu der Säurereduktion. 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. Die Wirkung ist nach oraler und intravenöser Gabe die gleiche.

Pharmakodynamische Wirkung

Die Nüchtern-Gastrinwerte steigen unter Pantoprazol an. Bei kurzzeitiger Anwendung überschreiten sie in den meisten Fällen nicht die Obergrenze der Normwerte. Im Verlauf einer Langzeitbehandlung haben sich die Gastrinwerte in den meisten Fällen verdoppelt. Ein übermäßiger Anstieg trat aber nur in Einzelfällen auf. Als Folge wurde bei einem geringen Anteil der Fälle während einer Langzeitbehandlung (einfache bis adenomatoide Hyperplasie) ein geringer bis mäßiger Anstieg in der Anzahl der spezifischen endokrinen Zellen (ECL) im Magen beobachtet. Jedoch wurde gemäß den bisher durchgeführten Studien die in tierexperimentellen Studien nachgewiesene Bildung von karzinoiden Vorstufen (atypische Hyperplasie) oder gastrischen Karzinoiden beim Menschen nicht beobachtet.

Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol von über 1 Jahr auf endokrine Schilddrüsenparameter analog der Ergebnisse tierexperimenteller Studien kann nicht völlig ausgeschlossen werden.

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 sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach Einfach- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht. Im Dosisbereich von 10 bis 80 mg verhalten sich die pharmakokinetischen Parameter sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Applikation linear.

Verteilung

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

Biotransformation

Der Wirkstoff wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Der wichtigste Stoffwechselweg ist die Demethylierung durch CYP2C19 mit anschließender Sulfatkonjugation; ein anderer Stoffwechselweg umfasst die Oxidation durch CYP3A4.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit beträgt 1 Stunde und die Clearance liegt bei etwa 0.1 l/h/kg. Es gab Einzelfälle von Patienten mit verzögerter Elimination. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonen-pumpe der Parietalzellen korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekreteionshemmung).

Die renale Elimination stellt den Haupt-Exkretionsweg (etwa 80%) für die Pantoprazol-Metabolite dar; der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden. Der Hauptmetabolit sowohl im Serum als auch im Urin ist Desmethylpantoprazol, das mit Sulfat konjugiert ist. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (etwa 1,5 Stunden) ist nicht viel länger als die von Pantoprazol.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit verlangsamtem Stoffwechsel

Bei ungefähr 3% der europäischen Bevölkerung fehlt ein funktionales CYP2C19-Enzym; diese werden als „schlechte Metabolisierer“ bezeichnet. Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Pantoprazol wohl hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach einer Einmalgabe von 40 mg Pantoprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve bei schlechten Metabolisierern ungefähr 6 mal größer als bei Probanden, die über das funktionale CYP2C19-Enzym verfügen (starke Metabolisierer). Die mittleren Plasmaspitzenkonzentrationen wurden um etwa 60% erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkung auf die Anwendung von Pantoprazol.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Wenn Pantoprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Dialysepatienten) angewendet wird, wird keine Dosisreduktion empfohlen. Wie bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit von Pantoprazol kurz. Nur ein sehr kleiner Teil des Pantoprazols wird dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verringerte Halbwertszeit hat (2-3 Stunden), ist die Ausscheidung dennoch schnell und es kommt zu keiner Akkumulation.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Klassen A und B) die Halbwertszeit auf 7 bis 9 Stunden verlängert und die AUC-Werte um den Faktor 5-7 ansteigen, steigt die maximale Serumkonzentration im Vergleich zu gesunden Probanden nur leicht um den Faktor 1,5.

Ältere Patienten

Ein leichter Anstieg von AUC und $C_{\max}$ bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden ist ebenso nicht klinisch relevant.

Kinder und Jugendliche

Nach einer intravenösen Einmalgabe von 0.8 bis 1.6 mg/kg Pantoprazol bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pantoprazol-Clearance und dem Alter oder Gewicht. AUC und Distributionsvolumen stimmten mit den bei Erwachsenen ermittelten Werten 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 besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neuro-endokrine Neoplasmen gefunden. Weiterhin wurden Plattenepithel-Papillome im Vormagen von Ratten gefunden. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benz-imidazole 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.

Ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse wurde bei Ratten 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 Ratte 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.

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

Untersuchungen lieferten keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fruchtbarkeit oder teratogene Wirkungen.

Die Plazentagängigkeit wurde bei der Ratte untersucht, sie nimmt mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration von Pantoprazol im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2. Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach Rekonstitution, oder nach Rekonstitution und Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung für 12 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Durchstechflasche aus röhrenförmigem farblosem Typ-I-Glas mit einer grauen Bromobutyl-Gummistopfen verschlossen mit einer roten Aluminium-Flip-off Abriss-Kappe.

Pantoprazol SUN 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird in Packungen mit 1, 5, 10 oder 50 Durchstechflasche(n) geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem 10 ml einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in die Durchstechflasche, die das Pulver enthält, injiziert werden. Die gebrauchsfertige Lösung ist eine klare, partikelfreie und farblose Lösung. Diese Lösung kann direkt oder nach Mischen mit 100 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 55 mg/ml (5 %) Injektionslösung angewendet werden. Zur Verdünnung sollten Glas-oder Plastikgefäße benutzt werden.

Pantoprazol SUN sollte nicht mit anderen als den genannten Lösungsmitteln hergestellt oder gemischt werden.

Das Arzneimittel sollte intravenös über einen Zeitraum von 2 -15 Minuten angewendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Arzneimittelreste, die in der Durchstechflasche verblieben sind, oder ein Arzneimittel, dessen

Aussehen sich verändert hat (z.B. bei Eintrübung oder Ausfällung) sind gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 136108

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG

30.03.2015

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig