

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol-ADGC 20 mg magensaftresistente Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Gelbe, ovale magensaftresistente Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 20 mg Pantoprazol (1 Tablette) pro Tag.

Zur Besserung der Symptome kann die Einnahme der Tabletten an 2 – 3 aufeinander folgenden Tagen erforderlich sein. Sobald eine vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die Behandlung sollte ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 Wochen andauern.

Wenn nach 2 Wochen kontinuierlicher Behandlung keine Linderung der Symptome erreicht worden ist, sollte der Patient angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Pantoprazol-ADGC wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Pantoprazol-ADGC magensaftresistente Tabletten sollen nicht gekaut oder zerkleinert werden, sondern im Ganzen mit Flüssigkeit vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern wie Atazanavir oder Nelfinavir, bei denen die Resorption von einem sauren pH-Wert im Magen abhängt, wird aufgrund der erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit letzterer nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren, wenn

- sie unter unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, Anämie, gastrointestinalen Blutungen, Schluckbeschwerden, anhaltendem Erbrechen oder Erbrechen von Blut leiden, da die Symptome einer ernsthaften Erkrankung vermindert und deren Diagnose verzögert werden können. In diesen Fällen sollte eine Malignität ausgeschlossen werden.
- sie in der Vergangenheit ein Magengeschwür oder eine gastrointestinale Operation hatten.
- sie sich über 4 Wochen oder länger in dauerhafter symptomatischer Behandlung von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen befinden.
- sie an Gelbsucht, eingeschränkter Leberfunktion oder einer Lebererkrankung leiden.
- sie an einer anderen ernsthaften Erkrankung leiden, die ihr allgemeines Wohlbefinden beeinträchtigt.
- sie über 55 Jahre alt sind und an neuen oder kürzlich veränderten Symptomen leiden.

Patienten, die wiederholt über einen längeren Zeitraum an Verdauungsstörungen oder Sodbrennen leiden, sollten ihren Arzt regelmäßig aufsuchen. Insbesondere Patienten über 55 Jahre, die täglich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren.

Patienten sollten keinen anderen Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

Patienten, bei denen eine Endoskopie oder ein ¹³C-Harnstoff-Atemtest durchgeführt werden soll, sollten ihren Arzt vor Einnahme dieses Arzneimittels befragen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Tabletten für eine sofortige Linderung nicht vorgesehen sind.

Die Patienten können nach ca. eintägiger Behandlung mit Pantoprazol eine erste Linderung der Symptome verspüren, jedoch kann zur Erzielung einer vollständigen Kontrolle des Sodbrennens eine Einnahme über 7 Tage erforderlich sein. Patienten sollten Pantoprazol nicht als vorbeugendes Arzneimittel einnehmen.

Gleichzeitige Anwendung von HIV-Proteasehemmern

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

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

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

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 sollten 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.

Subakut kutaner Lupus erythematodes (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-ADGC abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren erhöhen.

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Pantoprazol mindestens 5 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.

Pantoprazol-ADGC enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Aufgrund der profunden und lang anhaltenden Inhibierung der Magensäureproduktion kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln beeinflussen, bei denen ein saurer Magen-pH-Wert ein wichtiger Faktor für die orale Bioverfügbarkeit darstellt (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 oder Nelfinavir, deren Resorption von einem sauren pH-Wert im Magen abhängt, ist aufgrund der erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit letzterer kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Cumarin-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INRWert. Jedoch wurde vereinzelt von Patienten, die gleichzeitig PPI und Warfarin oder Phenprocoumon erhielten, über eine erhöhte INR und Prothrombinzeit berichtet. Erhöhte INR- und Prothrombin-Werte können zu unnatürlichen Blutungen, bis hin zum Tode, führen. Daher werden bei Patienten, die mit Pantoprazol und Warfarin oder Phenprocoumon behandelt werden, Kontrolluntersuchungen auf erhöhte INR Werte und Prothrombinzeit empfohlen.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Behandlung mit hohen Dosen Methotrexat (z. B. 300 mg) zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren wurde bei manchen Patienten ein Anstieg des Methotrexatspiegels im Blut berichtet. Daher sollte bei Anwendung hoher Dosen von Methotrexat, z. B. bei Krebs und Psoriasis, das zeitweise Absetzen von Pantoprazol in Betracht 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 Stoffwechselwege 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 enthält, wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet.

Eine Interaktion von Pantoprazol mit anderen Arzneimitteln oder Verbindungen, die über dasselbe 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-Glykoprotein 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 Interaktionen 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.

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 sollte in Betracht gezogen werden, um positive Ergebnisse zu verifizieren.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind begrenzt. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet. Präklinische Studien erbrachten keinen Hinweis auf eingeschränkte Fertilität oder teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pantoprazol in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigten, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht. Dieses Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keinen Hinweis auf 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.

Arzneimittelnebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten kein Kraftfahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5 % der Patienten wird das Auftreten von Nebenwirkungen des Arzneimittels (UAWs) erwartet. Die am häufigsten berichteten UAWs sind Diarrhoe und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

Tabelle 1 führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen in folgender Häufigkeitsangabe an::

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

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; Pancytopenie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen; Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen / verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; Trommelbauch und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und Unwohlsein			Mikroskopische Kolitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulointerstitielle Nephritis (TIN) (mit möglichem Fortschreiten bis zum Nierenversagen)

Häufigkeit Organ- System	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag / Exanthem / Eruption; Hautjucken	Urtikaria; Angioödeme		Stevens- Johnson- Syndrom; Lyell- Syndrom (TEN); Arzneimittel exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme; Licht- empfindlich- keit, subakut kutaner Lupus erythemato- des (siehe Ab-schnitt 4.4)
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen			Gelenkschmerz; Muskelschmerz		
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterol); Gewichts- veränderungen		Hyponatri- ämie, Hypokalzä- mie ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körper- temperatur; peripheres Ödem		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfind- lichkeit (inkl. anaphylaktische Reaktion und anaphylakti- scher Schock)		

Häufigkeit Organ-System	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Desorientiertheit (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlimmerung dieser Symptome, sofern sie vorher bestanden haben)

¹ Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglichen eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.
Es wurden bis zu 240 mg intravenös 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 Belegzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Belegzelle in die aktive Form, ein cyclisches Sulphenamid, umgelagert und hemmt das H⁺/K⁺-ATPase-Enzym, das die Endstufe der

Salzsäureproduktion im Magen ist. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird eine Befreiung von Sodbrennen und Magensäurerückfluss innerhalb von zwei Wochen erreicht. Pantoprazol reduziert die Magensäure, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zur 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.

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 5 Tage bis 2 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.

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 Schilddrüse nicht völlig auszuschließen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert. Bereits nach einmaliger oraler Gabe von 20 mg Pantoprazol wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die maximale Serumkonzentration von etwa 1–1,5 µg/ml wird im Mittel ca. 2,0–2,5 h nach Gabe erreicht und bleibt 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 verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekreteionshemmung). 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

Patienten mit verlangsamtem Stoffwechsel

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

Die Anwendung von Pantoprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (incl. Dialyse-Patienten, da Pantoprazol nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert wird) erfordert keine Dosisreduktion.

Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Obwohl der Hauptmetabolit eine verlängerte Halbwertszeit (2 - 3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberschädigung (Klasse A, B und C nach Child-Pugh) verlängert sich die Halbwertszeit auf Werte zwischen 3 h und 7 h, und die AUC-Werte sind um den Faktor 3 - 6 erhöht; die maximale Serumkonzentration nimmt gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 zu.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und C_{max} bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden hat keine klinische Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische 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-Kanzerogenitätsstudie 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 hoch dosierten chronischen Gabe der Substanz handelt. Bei den 2-Jahres-Studien 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 Reproduktionsstudie an Ratten 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 für die Körpergewichte zeigte sich nach einer arzneimittelfreien Erholungsphase ebenfalls eine Tendenz zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenjungen vor der Entwöhnung (bis zum Alter von 21 Tagen) berichtet, was schätzungsweise Säuglingen bis zu einem Alter von 2 Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas geringeren Dosen von 3 mg/kg wurden im Vergleich zu der niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie keine Nebenwirkungen festgestellt.

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

Die Plazentagängigkeit wurde an Ratten untersucht. Sie nimmt dabei mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration in Feten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Dinatriumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Triethylcitrat, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O und Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Polyamid/Al/PVC mit Al-Siegel) mit 7 bzw. 14 magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

72403.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig