

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Pantoprazol dura 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Tablette enthält 45,10 mg Pantoprazol-Natrium 1,5 H₂O entsprechend 40 mg Pantoprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette.

Intensiv dunkelgelbe, ovale, beidseitig gewölbte, etwa 5,7 mm x 11,6 mm große, Filmtablette ohne Prägung/Aufdruck.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- Refluxösophagitis

Erwachsene

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Empfohlene Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Refluxösophagitis

Eine Tablette Pantoprazol 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* sollte die

Eradikation des Keims durch eine Kombinationstherapie erfolgen. Bezüglich der lokalen Resistenzlage sowie der korrekten Anwendung und Verschreibung der Antibiotika sollten offizielle lokale Richtlinien (z.B. nationale Empfehlungen) beachtet werden. Je nach Resistenzbild werden zur Eradikation von *H. pylori* die folgenden Kombinationen empfohlen:

- a. 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol
+ 2 mal täglich 1000 mg Amoxicillin
+ 2 mal täglich 500 mg Clarithromycin
- b. 2 mal täglich 1 Tablette Pantoprazol
+ 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
+ 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 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 folgende Dosierungsrichtlinien:

Behandlung von Magengeschwüren

1 Tablette Pantoprazol täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf andere Arzneimittel angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Pantoprazol 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 täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf eine Behandlung angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Pantoprazol 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-Elison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Elison-Syndrom und anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg (2 Tabletten Pantoprazol dura 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 sollte jedoch nicht länger beibehalten werden, als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich. Bei Zollinger-Elison-Syndrom und anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, ist die Dauer der Behandlung nicht begrenzt und sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie klinisch erforderlich ist.

Besondere Patientengruppen Kinder unter 12 Jahren

Pantoprazol dura wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund begrenzter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschädigungen sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette 20 mg Pantoprazol) nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pantoprazol 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 dura in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Pantoprazol 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).

Art der Anwendung Zum Einnehmen

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollten die Leberenzyme während der Behandlung mit Pantoprazol, vor allem während einer Langzeittherapie, regelmäßig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinationstherapie

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

Bösartige Magenerkrankung

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 von HIV-Proteasehemmern

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

Einfluss auf die Vitamin B₁₂-Resorption

Bei Patienten mit Zollinger-Elison-Syndrom oder anderen Erkrankungen, die mit einer krankhaften Überproduktion von Magensäure einhergehen und einer Langzeitbehandlung bedürfen, besteht auch bei Pantoprazol, wie bei allen säurehemmenden Arzneimit-

teln, die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte 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, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

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

Hypomagnesiämie

Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten und in den meisten Fällen von einem Jahr mit Protonenpumpenhemmern (PPI's) wie Pantoprazol behandelt wurden, wurden selten Fälle von schwerer Hypomagnesiämie beobachtet. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten, wobei diese schleichend beginnen und übersehen werden können. Eine Hypomagnesiämie kann zu einer Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten der betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie (sowie die mit Hypomagnesiämie einhergehende Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie) nach Verabreichung von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit dem 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, sollte das medizinische Fachpersonal die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht ziehen.

Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer können vor allem bei hoher Dosierung und langer (mehr als 1 Jahr) Anwendung zu einem moderaten Anstieg des Risikos von Frakturen an Hüfte, Handgelenk und Wirbelsäule führen. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten und bei Vorliegen anderer anerkannter Risikofaktoren.

Beobachtungsstudien lassen vermuten, dass Protonenpumpenhemmer das Gesamtrisiko von Frakturen um 10–40% erhöhen, wobei ein Teil dieser Risikosteigerung auf andere Risikofaktoren zurückzuführen sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten eine den aktuellen klinischen Leitlinien entsprechende Versorgung erhalten und ausreichend Vitamin D und Kalzium aufnehmen.

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.

Subakuter kutaner Lupus erythematosus (SCLÉ)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLÉ 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 dura abzusetzen. SCLÉ nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLÉ 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, sollte die Behandlung mit Pantoprazol dura mindestens fünf Tage vor den CgA- Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel 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 (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Aufgrund der tiefen 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 Verfügbarkeit 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, deren Absorption von einem sauren pH-Wert im Magen abhängig ist, wie z.B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Falls eine Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpenhemmer 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)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert (*International Normalized Ratio*). Jedoch wurde vereinzelt von Patienten, die gleichzeitig PPI und Warfarin oder Phenprocoumon erhielten, über eine erhöhte INR und Prothrombinzeit berichtet. Erhöhte INR- und Prothrombinwerte 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 Anwendung von hohen Dosen Methotrexat (z.B. 300 mg) und Protonenpumpenhemmern wurde bei manchen Patienten über 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 Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin, Phenytoin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, 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-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst.

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 hemmen 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 von 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fetale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Pantoprazol während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch beim Menschen vor, jedoch wurde über die Ausscheidung in menschliche Muttermilch berichtet. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen oder die Therapie mit Pantoprazol unterbrochen/auf die Therapie mit Pantoprazol verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität infolge der Einnahme von Pantoprazol (siehe Abschnitt 5.3).

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

Pantoprazol kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

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.

Systemorganklasse	Häufigkeit 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 und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) Hypokalzämie ⁽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/ Verschwommen-sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag/Exanthem/ Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom (TEN); Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); Erythema multiforme; Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4); Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Frakturen an Hüfte, Handgelenk und Wirbel-	Arthralgie; Myalgie		Muskelkrampf infolge von Elektrolytstörungen

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Systemorganklasse					
		säule (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulointerstitielle Nephritis (TIN) (mit möglicher Progression zu Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme		

⁽¹⁾ Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie können mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) in Verbindung stehen

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, 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 H₂-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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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.

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 Protonen-

pumpenhemmer 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.

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.

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 1-1,5 µg/ml bzw. 2 - 3 µg/ml werden im Mittel ca. 2,0 - 2,5 h bzw. 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 verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die 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

Patienten mit verlangsamtem Stoffwechsel (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 bei den langsamen Verstoffwechslern als bei 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.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A, Child B) die Halbwertszeit bei Gabe von 20 mg bzw. 40 mg auf Werte zwischen 3-6 h bzw. 7-9 h verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 3-5 bzw. 5-7 erhöhen, nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 bzw. 1,5 zu.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und von Cmax bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

Kinder

Nach einer oralen Einzelgabe von 20 mg bzw. 40 mg Pantoprazol bei Kindern zwischen 5 und 16 Jahren wurden AUC- bzw. Cmax-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 bzw. 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 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 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 schädlichen Auswirkungen festgestellt, verglichen mit der 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 im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Natriumcarbonat, wasserfrei

Mannitol

Crospovidon

Povidon K-90

Calciumstearat

Magensaftresistenter Überzug

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur) Dispersion 30%

Natriumdodecylsulfat

Polysorbat 80

Triethylcitrat

Filmüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

HDPE-Flaschen: Nach dem Öffnen: 100 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

PVC/PE/PVdC-Blisterpackung: Nicht über 25°C lagern.

HDPE-Flaschen: Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen Gebinde bestehend aus einer weißen Rundhalsflasche mit einem weißen lichtundurchlässigen Polypropylen (PP)-Schraubdeckel mit Induktionssiegeleinlage sowie einem kleinem Plastikbehälter mit Trockenmittel (Silikagel) oder ein Beutel mit Trockenmittel (Silikagel und Aktivkohle).

Blisterpackung mit Alu-Blistern mit oder ohne einer Schicht aus Trockenmittel in Faltschachteln.

PVC/PE/PVdC-Blisterpackung mit Aluminium-Deckfolie, verpackt in Pappschachteln.

Packungsgrößen:

Flaschen mit 30, 60, 100 Tabletten.

Blister mit 14, 28, 30, 56, 56 x 1 Tabletten.

PVC/PE/PVdC-Blisterpackung: 7, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96, 98 Tabletten Packungsgrößen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Mylan Germany GmbH

Lütticher Straße 5

53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Viatris Healthcare GmbH

Lütticher Straße 5

53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummern

Pantoprazol dura 40 mg magensaftresistente Tabletten: 80009.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

23.09.2014

10. Stand der Information

September 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig