

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Pantoprazol AL 20 mg magensaftresistente Tabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol als Pantoprazol-Natrium 1,5 H<sub>2</sub>O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 38,425 mg Maltitol und 0,345 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Magensaftresistente Tablette  
Gelbe, ovale Tablette.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur Behandlung der leichten Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z.B. Sodbrennen, saures Aufstoßen, Schluckbeschwerden),
- zur Langzeittherapie und -prävention von Rezidiven bei Refluxösophagitis,
- Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit NSAR bedürfen (siehe Abschnitt 4.4).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren  
*Leichte Refluxkrankheit und damit verbundene Symptome (z.B. Sodbrennen, saures Aufstoßen, Schluckbeschwerden)*

Die empfohlene orale Dosierung beträgt täglich 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol AL 20 mg. Eine Symptombesserung wird im Allgemeinen innerhalb von 2–4 Wochen erreicht und gewöhnlich ist für die Abheilung der damit verbundenen Ösophagitis ein 4-wöchiger Behandlungszeitraum erforderlich. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Abheilung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht.

Sobald Symptomfreiheit erreicht ist, können erneut auftretende Symptome – bei Bedarf – mit 20 mg Pantoprazol 1-mal täglich kontrolliert werden. Wenn eine ausreichende Kontrolle der Symptome durch eine bedarfsorientierte Behandlung nicht aufrechterhalten werden kann, sollte ein Wechsel zu einer Dauerbehandlung in Betracht gezogen werden.

*Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis*

In der Langzeittherapie wird eine Erhaltungsdosis von täglich 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol AL 20 mg empfohlen, die bei einem Rezidiv auf 40 mg Pantoprazol erhöht werden kann. Für diesen Fall steht Pantoprazol AL 40 mg zur Verfügung. Nach der Abheilung des Rezidivs kann die Dose-

rung wieder auf 20 mg Pantoprazol reduziert werden.

Bei einer Langzeittherapie sollte eine Behandlungsdauer von 1 Jahr nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung überschritten werden, da die Arzneimittelsicherheit über mehrere Jahre hinweg nicht hinreichend geklärt ist.

Erwachsene

*Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesem Arzneimittel bedürfen*

Die empfohlene orale Dosis beträgt täglich 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol AL 20 mg.

**Besondere Patientengruppen**

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol nicht überschritten werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder unter 12 Jahren

Eine Anwendung von Pantoprazol AL 20 mg bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten für diese Altersgruppe vorliegen.

**Art der Anwendung**

Pantoprazol AL 20 mg darf nicht zerkaut oder zerbrochen werden. Die magensaftresistenten Tabletten sollen als Ganzes mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten die Leberenzyme während der Behandlung mit Pantoprazol regelmäßig überwacht werden, vor allem wenn es sich um eine Langzeittherapie handelt.

Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Auftreten von Warnsymptomen*

Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z.B. signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Hämatemesis, Anämie oder Meläna) und bei Verdacht auf oder Bestehen eines Ulcus ventriculi muss die Möglichkeit einer Malignität ausgeschlossen werden, da eine Therapie mit Pantoprazol Symptome verdecken und die Diagnose verzögern kann.

Falls die Symptome trotz angemessener Behandlung weiter bestehen bleiben, sollten weitere Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

*Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir*

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird eine Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidlich beurteilt, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z.B. Viruslast) unter Einbeziehung einer Erhöhung der Dosis von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag sollte nicht überschritten werden.

*Einfluss auf die Vitamin B<sub>12</sub>-Resorption*

Wie bei allen säurehemmenden Medikamenten kann es auch bei Pantoprazol durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zu einer Malabsorption von Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) kommen. Dies sollte insbesondere bedacht werden in der Langzeittherapie von Patienten, die Risikofaktoren für eine Vitamin B<sub>12</sub>-Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B<sub>12</sub>-Reserven haben oder bei Auftreten von entsprechenden klinischen Symptomen.

*Langzeitanwendung*

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

*Bakterielle gastrointestinale Infektionen*

Pantoprazol kann, wie alle Protonenpumpenhemmer (PPI), zu einem Anstieg der Anzahl der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien führen. Eine Behandlung mit Pantoprazol AL 20 mg kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen führen, die durch Bakterien wie *Salmonella*, *Campylobacter* und *C. difficile* verursacht werden.

*Frakturen*

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 sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt

werden und Vitamin D und Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

**Hypomagnesiämie**

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren 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 Protonenpumpeninhibitors.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die Protonenpumpeninhibitoren mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

**Subakuter 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 AL 20 mg abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren 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 AL 20 mg mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinpiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Pantoprazol AL 20 mg nicht einnehmen.

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

**Einfluss von Pantoprazol auf die Resorption anderer Arzneimittel**

Aufgrund der tiefgreifenden und lang anhaltenden Hemmung der Magensäureproduktion kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln herabsetzen, deren Bioverfügbarkeit vom pH-Wert im Magen abhängig ist (z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol und Posa-

conazol sowie andere Arzneimittel wie Erlotinib).

**HIV-Arzneimittel (Atazanavir)**

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und anderen HIV-Arzneimitteln, deren Resorption pH-abhängig ist, mit Protonenpumpenhemmern kann zu einer erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit dieser HIV-Medikamente führen und dadurch die Wirksamkeit dieser Arzneimittel beeinträchtigen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Obwohl in klinischen Pharmakokinetik-Studien keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind nach Markteinführung wenige Einzelfälle von Veränderungen der Prothrombinzeit/INR bei gleichzeitiger Behandlung berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (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.

**Methotrexat**

Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat in hohen Dosen (z.B. 300 mg) zusammen mit Protonenpumpenhemmern angewandt wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewandt (z.B. bei Krebserkrankungen oder Psoriasis), muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Pantoprazol in Betracht gezogen werden.

**Andere Interaktionsstudien**

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung besteht in der Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolismwege beinhalten die Oxidation durch CYP3A4.

Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die ebenfalls über diese Wege metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin, und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

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

Mit gleichzeitig verabreichten Antazida besteht keine Wechselwirkung.

Es wurden auch Interaktionsstudien durchgeführt mit gleichzeitiger Gabe von Pantoprazol mit einzelnen Antibiotika (Clarithromy-

cin, Metronidazol, Amoxicillin). Dabei wurden keine klinisch relevanten Interaktionen gefunden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Pantoprazol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pantoprazol AL 20 mg sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

**Stillzeit**

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen wurde über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen/weitergeführt oder die Therapie mit Pantoprazol AL 20 mg unterbrochen/weitergeführt wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol AL 20 mg für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei etwa 50% der Patienten wird das Auftreten von Nebenwirkungen des Arzneimittels (UAW) erwartet. Die am häufigsten berichteten UAW sind Diarrhö und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 10% der Patienten auf.

Die Tabelle 1 auf Seite 3 führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen unter folgenden Häufigkeitsangaben auf: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es ist nicht möglich, alle Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, einer Häufigkeitsklasse zuzuordnen. Daher werden diese mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

**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-Ver-

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Pantoprazol während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden

Häufigkeit \ Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</i>			Agranulozytose	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin), Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Schlafstörungen	Depression (und Verschlechterung)	Desorientiertheit (und Verschlechterung)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten, sowie eine Verschlechterung dieser Symptome bei vorbestehender Symptomatik)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesien
<i>Augenerkrankungen</i>			Sehstörungen/verschommenes Sehen		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Blähungen und Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen und -beschwerden			
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen, $\gamma$ -GT)	Erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Ausschlag/Exanthem/Eruption, Pruritus	Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme; Lichtempfindlichkeit, subakuter kutaner Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochen-erkrankungen</i>		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen		Muskelkrämpfe infolge von Elektrolytstörungen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					Interstitielle Nephritis (möglicherweise fortschreitend bis hin zum Nierenversagen)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Gynäkomastie		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein	Erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme		

hältnisses 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](http://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: Protonenpumpenhemmer.  
ATC-Code: A02BC02

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 überführt und hemmt dort die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, d.h. die Endstufe der Säureproduktion 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 eine Beschwerdefreiheit erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) beeinflussen. Der Effekt ist der gleiche, egal ob das Arzneimittel oral oder intravenös verabreicht wird.

Die Gastrin-Werte im nüchternen Zustand steigen unter Pantoprazol an. Bei einer kurzzeitigen Anwendung übersteigen sie normalerweise den oberen Grenzwert nicht. Bei einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol verdoppeln sich die Gastrin-Werte zumeist. Ein übermäßiger Anstieg ereignet sich jedoch nur in Einzelfällen. Als Ergebnis wird bei einer geringen Anzahl von Langzeitbehandlungen ein leichter bis mittelgradiger Anstieg spezifischer endokriner Zellen (ECL-Zellen) im Magen beobachtet (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Jedoch kann basierend auf den bisher durchgeführ-

ten Untersuchungen (siehe Abschnitt 5.3) die Entwicklung von karzinoiden Vorstufen (atypische Hyperplasie) oder Magenkarzinoiden beim Menschen ausgeschlossen werden.

Basierend auf Erkenntnissen aus Tierstudien können Einflüsse auf endokrine Parameter der Schilddrüsen- und Leberenzyme bei einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol, die 1 Jahr übersteigt, nicht 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

Pantoprazol wird rasch resorbiert. Bereits nach einmaliger oraler Gabe von 20 mg Pantoprazol wird der volle Wirkstoffspiegel erzielt. Die maximale Serumkonzentration von etwa 1–1,5 µg/ml wird im Mittel ca. 2 Stunden nach der Gabe erreicht und bleibt auch nach Mehrfachgabe konstant. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Für die terminale Eliminationshalbwertszeit wurde ca. 1 Stunde berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Aktivierung von Pantoprazol in der Belegzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht. Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10–80 mg sowohl nach oral als auch nach intravenöser Gabe eine nahezu lineare Kinetik.

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol beträgt etwa 98%. Pantoprazol wird praktisch ausschließlich in der Leber abgebaut. 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 Desmethyl-Pantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

##### Bioverfügbarkeit

Pantoprazol wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Für die absolute Bioverfügbarkeit einer magensaftresistenten Tablette wurden Werte um 77% gefunden. Eine Beeinflussung der AUC und der maximalen Serumkonzentration und damit der Bioverfügbarkeit durch gleichzeitig eingenommene

Nahrung oder Antazida wurde nicht festgestellt. Die Einnahme mit Nahrung kann jedoch die Resorption um bis zu 2 Stunden oder länger verzögern.

##### Spezielle Patientengruppen

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Dialysepatienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit 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.

Bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium A oder B) verlängert sich die Halbwertszeit auf Werte zwischen 7–9 h und die AUC-Werte sind um den Faktor 5–7 erhöht; die maximale Serumkonzentration nimmt jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,5 zu.

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und von C<sub>max</sub> bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat ebenfalls keine klinische Relevanz.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

In einer 2-jährigen Studie zum karzinogenen Potenzial an Ratten wurden neuroendokrine Neubildungen gefunden. Weiterhin traten in einer Studie Papillome squamöser Zellen 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 einen indirekten Mechanismus infolge der stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der Langzeitgabe handelt.

Bei Ratten und weiblichen Mäusen wurde in den 2-Jahres-Studien eine erhöhte Zahl von Lebertumoren beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Ein geringer Anstieg von neoplastischen Veränderungen in der Schilddrüse wurde in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) bei Ratten 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 Nebenwirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf eine teratogene Wirkung. Nach Gabe von Tagesdosen über 5 mg/kg traten Verzögerungen in der Skelettbildung bei Ratten auf. Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht. Sie nimmt dabei 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: Calciumstearat (Ph.Eur.), Car-  
mellose-Natrium, Crospovidon (Typ B), Mal-  
titol, Natriumcarbonat.

Tablettenüberzug: Macrogol 3350, Meth-  
acrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)-  
Dispersion 30% (Ph.Eur.), Natriumcarbonat,  
Poly(vinylalkohol), entölte Phospholipide aus  
Sojabohnen, Talkum, Triethylcitrat, Eisen(III)-  
hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172), Titandioxid  
(E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Bliester

Originalpackung mit 14, 15, 28, 30, 56, 60,  
98 und 100 magensaftresistenten Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-  
material ist entsprechend den nationalen  
Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

68085.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. März 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-  
sung:  
25.04.2017

**10. Stand der Information**

Februar 2017

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin