

## Pantoprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Tabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> Pantoprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Tabletten</p>	<p>ten Tablette Pantoprazol TAD 20 mg pro Tag empfohlen. Falls ein Rezidiv auftritt, wird die Dosis auf 40 mg Pantoprazol pro Tag erhöht. Für diesen Fall steht Pantoprazol TAD mit 40 mg zur Verfügung. Nach Abheilen des Rezidivs kann die Dosis wieder auf 20 mg Pantoprazol reduziert werden.</p>	<p>Behandlung mit Pantoprazol abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).</p>
<p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium 1,5 H<sub>2</sub>O).</p>	<p><i>Erwachsene:</i> <u>Prävention von durch nicht-selektive nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ausgelösten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die eine kontinuierliche Therapie mit NSAR brauchen</u></p>	<p><i>Gleichzeitige Anwendung mit NSAR</i> Der Einsatz von Pantoprazol TAD 20 mg zur Prävention von gastroduodenalen Ulzera, die durch nicht-selektive nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ausgelöst werden können, sollte auf Patienten beschränkt bleiben, die eine kontinuierliche NSAR-Behandlung brauchen und bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen besteht. Das erhöhte Risiko ist anhand individueller Risikofaktoren zu beurteilen, z. B. höheres Lebensalter (&gt;65 Jahre), anamnestic bekanntes Magen-/Duodenalulkus oder anamnestic bekannte Blutung im oberen Verdauungstrakt.</p>
<p>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung - Sorbitol (Ph. Eur.): 18 mg/Tablette</p>	<p>Die empfohlene orale Dosis ist eine magensaftresistente Tablette Pantoprazol TAD 20 mg pro Tag.</p>	<p><i>Bei Vorliegen von Warnsymptomen</i> Bei Vorliegen jeglicher Warnsymptome (z.B. ein signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederkehrendes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Meläna) und wenn der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder dieses vorliegt, muss die Malignität ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Pantoprazol Symptome verschleiern und damit die Diagnose verzögern kann.</p>
<p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><u>Spezielle Patientengruppen</u></p>	<p>Es sind weitere Untersuchungen in Betracht zu ziehen, wenn die Symptome trotz adäquater Behandlung weiter bestehen.</p>
<p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Magensaftresistente Tablette.</p>	<p><i>Ältere Patienten</i> Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p>	<p><i>Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir</i> Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen (s. Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpeninhibitor für unvermeidlich gehalten wird, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z.B. der Viruslast) in Verbindung mit einer Erhöhung der Dosis von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir empfohlen; Dosen von 20 mg Pantoprazol täglich, dürfen nicht überschritten werden.</p>
<p>Hellbraun-gelbe ovale, leicht bikonvexe Tablette.</p>	<p><i>Eingeschränkter Leberfunktion</i> Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol nicht überschritten werden.</p>	<p><i>Einfluss auf die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub></i> In Patienten mit Zollinger-Ellison Syndrom und anderen pathologischen hypersekretorischen Erkrankungen, die einer Langzeitbehandlung bedürfen, kann Pantoprazol wie alle Säureblocker durch Hypo- oder Achlorhydrie die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) verringern. Dies ist zu bedenken bei Patienten mit verminderten körpereigenen Reserven bzw. vorliegenden Risikofaktoren für eine Vitamin B<sub>12</sub>-Malabsorption unter der Langzeittherapie.</p>
<p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b> <b>4.1 Anwendungsgebiete</b> <i>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:</i> Symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis.</p>	<p><i>Eingeschränkter Nierenfunktion</i> Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p>	<p><i>Langzeittherapie</i> Bei einer Langzeittherapie sollten, vor allem dann, wenn die Behandlung länger</p>
<p><i>Erwachsene</i> Prävention von durch nicht-selektive nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ausgelösten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die eine kontinuierliche Therapie mit NSAR brauchen (siehe Abschnitt 4.4).</p>	<p><i>Kinder</i> <u>Kinder unter 12 Jahren</u> Pantoprazol TAD wird wegen der nur begrenzt zur Verfügung stehenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.</p>	
<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> <u>Dosierung</u></p>	<p><u>Art der Anwendung</u> Die magensaftresistenten Tabletten sind unzerkaut und unzerkleinert als Ganzes mit etwas Wasser 1 Stunde vor einer Mahlzeit einzunehmen.</p>	
<p><i>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren</i> <u>Symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit</u> Die empfohlene orale Dosis ist eine magensaftresistente Tablette Pantoprazol TAD 20 mg täglich. In der Regel verschwinden innerhalb von 2-4 Wochen die Symptome. Sollte dies nicht ausreichend sein, wird normalerweise innerhalb weiterer vier Wochen ein Rückgang der Symptome erzielt. Nachdem eine symptomatische Besserung erzielt wurde, können gegebenenfalls erneut auftretende Symptome nach Bedarf durch Gabe von 20 mg, 1 x täglich, beherrscht werden. Wenn diese Verabreichung bei Bedarf nicht für die dauerhafte Beherrschung der Symptome ausreicht, kann die Umstellung auf eine kontinuierliche Behandlung in Betracht gezogen werden.</p>	<p><b>4.3 Gegenanzeigen</b> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, Sorbitol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p>	
<p><u>Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis</u> Für die Langzeitbehandlung wird eine Erhaltungsdosis von einer magensaftresisten-</p>	<p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b> <i>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</i> Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion sollten unter der Therapie mit Pantoprazol, insbesondere bei langfristiger Anwendung, regelmäßig die Leberenzymwerte bestimmt werden. Wenn erhöhte Leberenzymwerte auftreten, ist die</p>	

## Pantoprazol TAD® 20 mg magensaffresistente Tabletten

als ein Jahr dauert, die Patienten engmaschig überwacht werden.

### *Durch Bakterien ausgelöste gastrointestinale Infektionen*

Wie bei allen Protonenpumpenhemmern (PPIs) kann davon ausgegangen werden, dass Pantoprazol einen Anstieg der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterienzahl bewirkt. Die Behandlung mit Pantoprazol TAD kann zu einem leicht erhöhten Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Infektionen führen, die auf Bakterien wie z. B. *Salmonellen* und *Campylobacter* und *C. difficile* zurückzuführen sind.

### *Hypomagnesiämie*

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, doch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPIs wie Pantoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. In 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 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.

### *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 Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

### *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 TAD abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren erhöhen.

### *Sorbitol*

Pantoprazol TAD enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Pantoprazol TAD nicht einnehmen.

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

#### Wirkung von Pantoprazol auf die Absorption anderer Arzneimittel

Aufgrund der gründlichen und lang anhaltenden Inhibition der Magensäuresekretion kann Pantoprazol die Absorption von Arzneimitteln mit einer vom gastrischen pH-Wert abhängigen Bioverfügbarkeit eventuell vermindern, wie z.B. bei einigen Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und anderen Arzneimitteln wie Erlotinib.

#### *HIV-Arzneimittel (Atazanavir)*

Die gleichzeitige Verabreichung von Atazanavir bzw. anderer HIV-Arzneimittel, deren Absorption vom pH-Wert abhängt, zusammen mit einem Protonenpumpenhemmer könnte zu einer wesentlichen Verminderung der Bioverfügbarkeit dieser HIV-Arzneimittel führen und damit die Wirksamkeit dieser Medikamente beeinflussen. Daher wird die Kombinationstherapie von Protonenpumpenhemmern mit Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (Phenprocoumon oder Warfarin)*

In klinischen Pharmakokinetik-Studien wurden zwar keine Interaktionen von Pantoprazol und Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet, aber nach der Markteinführung wurden vereinzelte Fälle von Änderungen der „International Normalised Ratio“ (INR)- unter gleichzeitiger Behandlung mit diesen Substanzen berichtet. Wenn ein Patient Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin) gebraucht, sollte beim Einleiten bzw. Absetzen sowie bei irregulärem Gebrauch von Pantoprazol die Prothrombinzeit / INR bestimmt werden.

#### *Methotrexat*

Unter gleichzeitiger Behandlung mit einer hohen Methotrexatdosis (z.B. 300 mg) und Protonenpumpeninhibitoren wurde in einigen Patienten ein Anstieg des Methotrexat-spiegels berichtet. Deshalb sollte in Situati-

onen, in denen eine hohe Methotrexatdosis angewendet wird, z.B. bei Krebs und Psoriasis, ein vorübergehendes Absetzen von Pantoprazol erwogen werden.

#### *Weitere Studien zu Wechselwirkungen*

Pantoprazol wird weitgehend in der Leber über das Zytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert. Der Hauptstoffwechselfad besteht in der Demethylierung durch CYP2C19, andere Stoffwechselfade beinhalten die Oxidation durch CYP3A4.

Studien zu Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die ebenfalls über diese Pfade verstoffwechselt werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und ein orales Kontrazeptivum, das Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthält, ergaben keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen.

Die Ergebnisse einer Reihe von Studien zu Wechselwirkungen weisen nach, dass Pantoprazol weder den Metabolismus von Wirkstoffen beeinflusst, die über CYP1A2 (wie Koffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) verstoffwechselt werden, noch Einfluss auf die p-Glycoprotein abhängige Absorption von Digoxin nimmt.

Es bestehen keine Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Antazida.

Studien zu Wechselwirkungen wurden auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Pantoprazol mit den jeweiligen Antibiotika durchgeführt (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin). Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten für die Anwendung von Pantoprazol bei schwangeren Frauen vor. Studien mit Tieren haben die reproduktive Toxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Die potentiellen Risiken für den Menschen sind unbekannt. Pantoprazol TAD sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer dies ist unbedingt notwendig.

#### Stillzeit

Tierstudien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die menschliche Muttermilch wurde berichtet. Daher muss bei der Entscheidung darüber, ob das Stillen fortzusetzen/zu unterbrechen oder die Therapie mit Pantoprazol TAD fortzusetzen/zu unterbrechen ist, der Nutzen des Stillens für das Kind gegenüber dem Nutzen der Therapie mit Pantoprazol TAD für die Frau sorgfältig abgewogen werden.

## Pantoprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Tabletten

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

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Schwindel oder Sehstörungen sind möglich (siehe Abschnitt 4.8). Falls dies auf den Patienten zutrifft, sollte er nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Es ist zu erwarten, dass bei ungefähr 5 % der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) auftreten. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diar-

rhöe und Kopfschmerzen, die beide bei ca. 1 % der Patienten auftreten.

Die nachfolgende Tabelle listet die Nebenwirkungen auf, die bei Pantoprazol berichtet wurden, jeweils entsprechend der folgenden Häufigkeitsklassifikation:

- 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).

Da alle Nebenwirkungen im Rahmen der Produkterfahrung nach der Markteinführung berichtet wurden, ist es nicht möglich, eine Häufigkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen zu bestimmen. Daher werden sie mit der Häufigkeit "nicht bekannt" angegeben.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen jeweils mit absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Pantoprazol in klinischen Studien und im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung

Häufigkeit	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Systemorganklasse</b>				
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Agranulozytose	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterolesterole); Gewichtsveränderungen		Hyponaträmie Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“) Hypocalcämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie; Hypokaliämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlafstörungen	Depression (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Desorientiertheit (und Verschlimmerungen bestehender Symptome)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei entsprechend veranlagten Patienten sowie die Verschlimmerung dieser Symptome, sofern sie vorher bestanden haben)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörungen / verschwommenes Sehen		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; abdominale Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Oberbauchschmerzen und Unwohlsein			
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen, $\gamma$ -Glutamyltransferase)	Erhöhte Bilirubinwerte		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Hautausschlag / Exantheme / Eruption; Hautjucken	Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Skelettmuskulatur- und</b>	Fraktur der Hüfte, des	Arthralgie, Myalgie		Muskelkrampf infolge von

## Pantoprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Tabletten

<b>Bindegewebserkrankungen</b>	Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“)			Elektrolytstörungen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				Interstitielle Nephritis (mit möglicher Progression zu Niereninsuffizienz)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		Gynäkomastie		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein	Erhöhte Körpertemperatur, peripheres Ödem		

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

Es sind keine Symptome der Überdosierung beim Menschen bekannt. Die systemische Einwirkung von bis zu 240 mg, verabreicht über zwei Minuten i.v., wurden gut vertragen.

#### Behandlung

Da Pantoprazol eine starke Eiweißbindung eingeht, ist es nicht gut dialysierbar.

Im Fall einer Überdosierung mit klinischen Anzeichen für eine Intoxikation können abgesehen von der symptomatischen und unterstützenden Behandlung keine besonderen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpeninhibitoren; ATC-Code: A02BC02

#### Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch eine spezifische Blockade der Protonenpumpen der Parietalzellen die Salzsäuresekretion im Magen hemmt.

Pantoprazol wird in der sauren Umgebung der Belegzelle in seine Wirkform umgewandelt und hemmt dort das Enzym H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, d.h. die Endstufe der Magensäurebildung. Die Hemmung ist dosisab-

hängig und betrifft sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion. Die meisten Patienten werden nach zwei Wochen symptomfrei. Wie andere Protonenpumpeninhibitoren und H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker senkt Pantoprazol die Magenazidität und bewirkt dadurch einen zur Abnahme der Azidität proportionalen Anstieg von Gastrin. Dieser Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol distal vom Zellrezeptorniveau an das Enzym bindet, kann es unabhängig von der Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) die Säureproduktion hemmen. Der Effekt ist bei oraler Gabe derselbe wie bei intravenöser Verabreichung.

Die Gastrin-Nüchternwerte steigen unter Pantoprazol an. Bei kurzfristiger Anwendung überschreiten die Werte in den meisten Fällen nicht die obere Normgrenze. Unter langfristiger Therapie verdoppeln sich die Gastrinspiegel in den meisten Fällen. Zu einem überschießenden Anstieg kommt es aber nur in Einzelfällen. In der Folge kann unter der Langzeitbehandlung in Einzelfällen eine leicht- bis mäßiggradige Zunahme der Zahl spezifischer endokriner Zellen (ECL) im Magen beobachtet werden (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Ausgehend von den Ergebnissen der bisher durchgeführten Studien wurde jedoch die Entstehung von Karzinoidvorläufern (atypische Hyperplasie) oder Karzinoiden des Magens, wie sie in Tierstudien gefunden wurden (siehe Abschnitt 5.3) beim Menschen nicht beobachtet.

Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien lässt sich ein Einfluss der Langzeittherapie (>1 Jahr) mit Pantoprazol auf endokrine Schilddrüsenparameter nicht mit Gewissheit ausschließen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert, und schon nach einer einzigen oralen Dosis wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Im Durchschnitt beträgt die maxima-

le Serumkonzentration zum Zeitpunkt circa 2,0-2,5 Stunden nach der Verabreichung 1-1,5 µg/ml und bleibt nach Mehrfachgabe konstant.

Die Pharmakokinetik ist nach einmaliger Gabe nicht anders als nach Mehrfachgabe. Im Dosisbereich 10-80 mg verläuft die Kinetik von Pantoprazol im Plasma sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Verabreichung linear.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette liegt ungefähr bei 77 %. Die gleichzeitige Aufnahme von Speisen hat keinen Einfluss auf die AUC, die maximale Serumkonzentration und damit auf die Bioverfügbarkeit. Nur die Schwankung bei der Verzögerungszeit erhöht sich, wenn gleichzeitig mit der Tabletteneinnahme Speisen verzehrt werden.

#### Verteilung

Die Serumeiweißbindung von Pantoprazol beträgt circa 98%. Das Verteilungsvolumen beträgt circa 0,15 l/kg.

#### Eliminierung

Die Substanz wird fast ausschließlich in der Leber metabolisiert. Der Hauptstoffwechselfad besteht in der Demethylierung durch CYP2C19 mit nachfolgender Sulfatkonjugation, ein anderer Stoffwechselfad besteht in der Oxidation durch CYP3A4. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 1 Stunde und die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Es traten ein paar Fälle von Patienten mit verzögerter Elimination auf. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen der parietalen Zellen korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkungsdauer (Inhibition der Säuresekretion).

Die Pantoprazolmetaboliten werden vorwiegend (circa 80%) renal ausgeschieden, der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden. Der Hauptmetabolit in Serum und Urin ist sulfatkonjugiertes Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (circa 1,5 Stunden) ist nur geringfügig länger als diejenige von Pantoprazol.

## Pantoprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Tabletten

### Besondere Patientencharakteristika / spezielle Patientengruppen

#### *Nieren- und Leberinsuffizienz*

Es wird keine Dosisreduktion empfohlen, wenn Pantoprazol an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (einschließlich von Dialyse-Patienten) verabreicht wird. Wie bei gesunden Probanden ist die Halbwertszeit von Pantoprazol kurz. Nur sehr kleine Mengen von Pantoprazol werden dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine leicht verzögerte Halbwertszeit aufweist (2 - 3 Stunden), erfolgt die Exkretion immer noch rasch und es kann daher nicht zu einer Akkumulierung kommen.

Obwohl bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Klasse A und B) die Halbwertszeit auf 7-9 h verlängert und die AUC um den Faktor 5-7 höher ist, findet sich bei der maximalen Serumkonzentration im Vergleich zu Gesunden lediglich eine leichte Zunahme um den Faktor 1,5.

#### *Ältere Patienten*

Auch die im Vergleich zu jüngeren Probanden leicht erhöhten Werte von AUC und C<sub>max</sub> bei älteren Freiwilligen sind klinisch nicht relevant.

#### *Andere besondere Gruppen*

Bei ca. 3 % der europäischen Bevölkerung fehlt das funktionelle CYP2C19-Enzym; diese Personen werden als schlechte Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Menschen wird der Metabolismus von Pantoprazol wahrscheinlich überwiegend durch CYP3A4 katalysiert. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 40 mg Pantoprazol war die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei schlechten Metabolisierern um ungefähr das 6-fache größer, als bei Personen, die das funktionelle Enzym CYP2C19 aufweisen (intensive Metabolisierer). Die mittleren Spitzenplasmakonzentrationen waren um ca. 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Pantoprazol.

#### *Kinder*

Nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 20 oder 40 mg Pantoprazol an Kinder im Alter zwischen 5–16 Jahren lagen AUC und C<sub>max</sub> im Bereich der entsprechenden Werte bei Erwachsenen. Nach der Verabreichung einer i.v. Einzeldosis von 0,8 oder 1,6 mg/kg Pantoprazol an Kinder im Alter zwischen 2–16 Jahren gab es keine signifikante Verbindung zwischen der Pantoprazolausscheidung und dem Alter oder Gewicht. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit den Daten von Erwachsenen überein.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasien gefunden. Außerdem fanden sich im Ratten-Vormagen Plattenepithelzell-Papillome. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und erlaubt die Schlussfolgerung, dass es sich um eine Sekundärreaktion auf die massiv erhöhten Gastrin-Serumkonzentrationen bei der Ratte unter chronischer hochdosierter Behandlung handelt.

In 2-Jahresstudien an Nagern wurde eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert wurde.

Bei Ratten wurde ein leichter Anstieg neoplastischer Schilddrüsenveränderungen in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasien steht mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Ratten-Leber in Zusammenhang. Da die humantherapeutische Dosis niedrig ist, werden Nebenwirkungen auf die Schilddrüse nicht erwartet.

In Reproduktionsstudien mit Tieren wurden bei Dosierungen von über 5 mg/kg Anzeichen für eine leichte Fötotoxizität beobachtet. Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder auf teratogene Effekte. Die Plazentagängigkeit wurde bei der Ratte untersucht und es wurde gefunden, dass diese mit fortgeschrittener Trächtigkeit zunimmt. Infolgedessen ist die Konzentration von Pantoprazol im Feten kurz vor der Geburt erhöht.

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Crospovidon (Typ B)  
Natriumcarbonat  
Sorbitol (Ph. Eur.)  
Calciumstearat (Ph. Eur.)

#### Tablettenfilm:

Hypromellose  
Povidon (K 25)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Propylenglycol

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer- (1:1)-Dispersion 30%  
Natriumdodecylsulfat  
Polysorbat 80  
Macroglol 6000  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre  
HDPE-Flasche: Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses muss das Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten aufgebraucht werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
HDPE-Flasche: HDPE-Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung (OPA/ Aluminium/PVC-Folie und Aluminiumfolie) in einem Karton.  
Packungsgrößen: 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 magensaftresistente Tabletten.  
Klinikpackungen: 98, 100, 140 (10 x 14), 140 (5 x 28) magensaftresistente Tabletten

HDPE-Flasche mit einem Kieselgel-Trockenmittel in einem Originalitätssverschluss (PP-Schraubkappe).  
Packungsgröße: 100 und 250 magensaftresistente Tabletten  
Klinikpackung: 250 magensaftresistente Tabletten

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606 333  
E-Mail: info@tad.de

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

67016.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Februar 2008

## Pantoprazol TAD<sup>®</sup> 20 mg magensaftresistente Tabletten

Datum der letzten Verlängerung: 21. Dezember 2010

**10. STAND DER INFORMATION**  
10.2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**  
Verschreibungspflichtig