

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoloc 40 mg - Trockenstechampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol Natrium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Natriumedetat und 0,24 mg Natriumhydroxid.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weiß bis fast weiß Trockensubstanz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoloc wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die intravenöse Gabe von Pantoloc wird nur empfohlen, wenn eine orale Medikation nicht angezeigt ist. Für die intravenöse Anwendung liegen Daten von bis zu 7 Tagen vor. Sobald eine orale Therapie möglich ist, sollte die intravenöse Therapie mit Pantoloc i.v. beendet werden und die Therapie mit 40 mg Pantoprazol oral fortgeführt werden.

Dosierung

Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, Refluxösophagitis

Im Regelfall wird die intravenöse Verabreichung des Inhalts einer Durchstechflasche Pantoloc (40 mg Pantoprazol) einmal täglich empfohlen.

Zollinger-Ellison-Syndrom und pathologische Hypersekretion von Magensäure

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und bei anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg Pantoloc i.v. täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosierung 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.

In Fällen, in denen eine rasche Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist, kann bei den meisten Patienten innerhalb einer Stunde die Säureproduktion mit einer Anfangsdosis von 2 x 80 mg Pantoloc i.v. unter 10 mEq/h gesenkt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte eine Dosierung von 20 mg Pantoprazol (1/2 Durchstechflasche) täglich nicht überschritten werden (s. Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Personen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pantoloc 40 mg - Trockenstechampullen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Daher wird eine Anwendung von Pantoloc 40 mg – Trockenstechampullen bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Die derzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben, es können aber keine Empfehlungen zur Dosierung gemacht werden.

Angaben zur Applikation

Eine gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstechflasche in 10 ml einer 0.9%-igen (9 mg/ml) physiologischen Kochsalzlösung gelöst wird (für Hinweise zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6). Diese hergestellte Lösung kann direkt appliziert oder nach Mischen mit 100 ml einer 0.9%-igen (9 mg/ml) physiologischen Kochsalzlösung oder einer 5%igen (55 mg/ml) Glucoselösung angewendet werden.

Nach der Zubereitung muss die Lösung innerhalb von 12 Stunden verbraucht werden.

Die Anwendung sollte intravenös über 2-15 Minuten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bösartige Magenerkrankungen

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 Meläna) 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Gleichzeitige Anwendung mit HIV-Proteasehemmern

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

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Eine Behandlung mit Pantoloc kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen verursacht durch Bakterien wie *Salmonellen* und *Campylobacter* oder *C. difficile* führen.

Pantoloc enthält Natrium

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

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit Protonenpumpenhemmern (PPIs), wie Pantoprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es kaum Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Hypomagnesiämie kann zu Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie (und mit Hypomagnesiämie assoziierte Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie) nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem 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, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Knochenbrüche

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) abgewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, leicht erhöhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10-40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

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, Pantoloc abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE 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 Pantoloc 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-Wert abhängiger Resorption

Aufgrund der profunden und langdauernden Hemmung der Magensäuresekretion, kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln, für die der gastrische pH-Wert eine entscheidende Komponente für die orale Bioverfügbarkeit darstellt, beeinträchtigen (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), deren Absorption vom sauren pH-Wert im Magen abhängig ist, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn die Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z.B.: der Viruslast) empfohlen. Eine Pantoprazol Dosis von 20 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Die Dosierung des HIV-Proteasehemmers muss eventuell angepasst werden.

Cumarin-Anticoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert. Allerdings gab es Berichte über ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig PPIs und Warfarin oder Phenprocoumon erhalten haben. Ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit kann zu abnormalen Blutungen und sogar zum Tod führen. Patienten, die mit Pantoprazol und Warfarin oder Phenprocoumon behandelt werden, müssen auf ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit hin überwacht werden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Dosen Methotrexat (z.B. 300 mg) und Protonenpumpenhemmern wurde bei manchen Patienten ein Anstieg der Methotrexatspiegel berichtet. Deshalb sollte bei Anwendung von Methotrexat in hohen Dosen (wie z.B. bei Krebs und Psoriasis) ein vorübergehendes Absetzen von Pantoprazol in Erwägung gezogen werden.

Andere Interaktionsstudien

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolierungswege 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 Ethinylöstradiol enthielt, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

Eine Wechselwirkung von Pantoprazol mit anderen Arzneimitteln, die über das gleiche Enzymsystem metabolisiert werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse aus 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.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

In kinetischen Interaktionsstudien wurde Pantoprazol zusammen mit den entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) verabreicht. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen gefunden.

Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen oder anregen:

CYP2C19 Inhibitoren wie zum Beispiel Fluvoxamin könnten die systemische Belastung mit Pantoprazol erhöhen. Eine Dosis-Reduktion sollte bei Patienten, die über einen langen Zeitraum mit hohen Pantoprazol-Dosen behandelt werden oder bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, in Betracht gezogen werden.

Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen, wie zum Beispiel Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), könnten die Plasma-Konzentrationen von PPIs, die durch diese Enzymsysteme metabolisiert werden, beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine mäßige Datenmenge bei Schwangeren (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) weist nicht auf zu Missbildungen führende oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin.

In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Pantoloc in der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Es liegen nur ungenügende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die menschliche Muttermilch vor, es wurde aber über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Pantoloc unterbrochen/unterlassen wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoloc für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der 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 zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Arzneimittel-Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (s. Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen.

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von 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.

Häufigkeit Organ- System	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, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie; Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); Hypocalciämie ⁽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/ Verschwommensehen		
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; Angioödeme		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität;

Häufigkeit Organ- System	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
					subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4) Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Muskelspasmus ⁽²⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis (mit möglicher Verschlechterung zu Niereninsuffizienz)
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich- ungsort	Thrombo- phlebitis an der Injektions- stelle	Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körper- temperatur; periphere Ödeme		

⁽¹⁾ Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie können in Verbindung stehen mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)

⁽²⁾ Muskelspasmus als Folge eines Elektrolytungleichgewichts

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Es wurden 240 mg Pantoprazol i.v. 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: Protonenpumpeninhibitoren, 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 Symptombefreiung erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H_2 -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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Nüchtern-Gastrinwerte steigen unter Pantoprazol an. Dieser Anstieg führt bei kurzzeitiger 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 Schilddrüsen nicht völlig auszuschließen.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen 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 nahezu lineare Kinetik.

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 Protonenpumpen in der Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretshemmung). 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

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 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

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (incl. Dialyse-Patienten) 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Personen

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und C_{max} bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

Kinder und Jugendliche

Nach einer intravenösen Einzelgabe 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

Nicht-klinische 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 Ratten-Reproduktionsstudie zur Beurteilung der Knochenentwicklung wurden Anzeichen von Toxizität bei den Nachkommen (Mortalität, geringeres mittleres Körpergewicht, geringere mittlere Körpergewichtszunahme und reduziertes Knochenwachstum) bei Expositionen (C_{max}) von ungefähr dem Doppelten der klinischen Exposition des Menschen beobachtet. Am Ende der Erholungsphase waren die Knochenparameter in allen Gruppen ähnlich, und die Körpergewichte tendierten nach einer arzneimittelfreien Erholungsphase ebenfalls zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenwelpen vor der Entwöhnung (bis zum Alter von 21 Tagen) berichtet, was schätzungsweise Säuglingen bis zum Alter von zwei Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas geringeren Dosen wurden bei 3 mg/kg keine Nebenwirkungen festgestellt, verglichen mit einer niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie. 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

Natriumedetat, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung, d.h. nach Rekonstitution bzw. Rekonstitution und Verdünnung, wurde für 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort angewendet werden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit einem Aluminiumschnappdeckel und grauem Gummistopfen mit 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Packungen mit 1 Durchstechflasche, 5 (5 x 1)* Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Klinik-Multipackungen: 5 (5 x 1)*, 10 (10 x 1)* und 20 (20 x 1)* Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

* Bündelpackungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Eine gebrauchsfertige Lösung wird zubereitet, indem 10 ml einer 0,9%-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz injiziert werden. Die gebrauchsfertige Lösung ist eine klare, gelbliche Lösung. Diese Lösung wird entweder direkt verabreicht oder nach Mischen mit 100 ml einer 0,9%-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%-iger (55 mg/ml) Glucose-Injektionslösung. Zum Verdünnen sollten entweder Glass- oder Plastik-Behälter verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung, d.h. nach Rekonstitution bzw. Rekonstitution und Verdünnung, wurde für 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort angewendet werden.

Pantoloc darf nicht mit anderen Lösungsmitteln als den hier genannten hergestellt oder gemischt werden.

Das Arzneimittel sollte intravenös über 2-15 Minuten verabreicht werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich für eine einmalige Anwendung vorgesehen. Arzneimittelreste, die in der Durchstechflasche verblieben sind oder ein Arzneimittel, dessen Aussehen sich verändert hat (z. B. bei Eintrübung oder Ausfällung), ist gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
EURO PLAZA
Technologiestraße 5
A-1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22441

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.03.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2007

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2021

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig

Detaillierte Informationen über dieses Arzneimittel sind auf der Homepage der AGES verfügbar.