

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol-ADGC 20 mg magensaftresistente Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten
Gelbe, ovale magensaftresistente Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

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

Pädiatrische Anwendung

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren, wenn

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

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

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

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

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

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

Eine durch verschiedene Faktoren ausgelöste Verringerung der Magensäure – einschließlich aufgrund Protonenpumpenhemmern – führt zu einer erhöhten Anzahl der unter normalen Umständen vorhandenen Bakterienzahl im Gastrointestinaltrakt. Die Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln führt zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen durch beispielsweise Salmonellen, Campylobacter oder C. difficile.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist möglich, dass Pantoprazol-ADGC die Resorption von Wirkstoffen, deren Bioverfügbarkeit pH-abhängig ist (z. B. Ketoconazol), herabsetzt.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg mit Omeprazol (40 mg, einmal täglich) bzw. die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir 400 mg mit Lansoprazol (60 mg, einmalige Gabe) führte zu einer erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit von Atazanavir bei gesunden Probanden. Die Absorption von Atazanavir ist pH-abhängig, daher muss die gleichzeitige Einnahme von Pantoprazol zusammen mit Atazanavir vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pantoprazol wird über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber verstoffwechselt. Eine Wechselwirkung mit anderen Substanzen, die über dasselbe Enzymsystem verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. In gezielten Untersuchungen mit Carbamazepin, Coffein,

Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Ethanol, Glibenclamid, Metoprolol, Naproxen, Nifedipin, Phenytoin, Piroxicam, Theophyllin, und einem oralen Kontrazeptivum mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Gabe von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind seit der Markteinführung in wenigen Einzelfällen bei gleichzeitiger Behandlung Veränderungen der INR (*International Normalized Ratio*) berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulantien (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.

Es besteht keine Wechselwirkung mit gleichzeitig verabreichten Antazida.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

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

Häufigkeit Organ-System	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems			Thrombozytopenie; Leukopenie	

Häufigkeit Organ-System	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen; Schwindel			Parästhesie
Augenerkrankungen		Sehstörungen / verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe; Übelkeit/ Erbrechen; Trommelbauch und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und Unwohlsein			Mikroskopische Kolitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Interstitielle Nierenentzündung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag / Exanthem / Eruption; Hautjucken	Urtikaria; Angioödeme		Stevens-Johnson- Syndrom; Lyell- Syndrom; Erythema multiforme; Licht- empfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkschmerz; Muskelschmerz		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterol); Gewichts- veränderungen		Hyponatriämie Hypokalzämie ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; peripheres Ödem		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (inkl. anaphylaktische Reaktion und anaphylaktischer Schock)		
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ-GT)	erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen

¹ Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

Häufigkeit Organ-System	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Depression (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Desorientiertheit (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei entsprechend veranlagten Patienten sowie die Verschlimmerung dieser Symptome, sofern sie vorher bestanden haben)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Es wurden bis zu 240 mg intravenös über 2 Minuten gegeben und gut vertragen.

Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht ohne weiteres dialysierbar.

Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, können abgesehen von symptomatischer und unterstützender Behandlung keine spezifischen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer, ATC Code: A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch spezifische Reaktion mit den Protonenpumpen der Belegzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Belegzelle in die aktive Form, ein cyclisches Sulphenamid, umgelagert und hemmt das H⁺/K⁺-ATPase-Enzym, das die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen ist. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird eine Befreiung von Sodbrennen und Magensäurerückfluss innerhalb von zwei Wochen erreicht. Pantoprazol reduziert die Magensäure, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zur Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

Bei Nüchternheit steigen die Gastrinwerte unter Pantoprazol an. Bei kurzzeitiger Anwendung übersteigen sie in den meisten Fällen nicht die obere Grenze der normalen Werte. Während einer langfristigen Behandlung verdoppeln sich die Gastrinwerte in den meisten Fällen. Ein exzessiver Anstieg tritt jedoch nur in Einzelfällen auf. Demzufolge wird während einer Langzeitbehandlung in

einer Minderheit von Fällen ein leichter bis mäßiger Anstieg von spezifischen endokrinen Zellen (ECL) im Magen beobachtet (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Allerdings ist in bisher durchgeführten Studien die Bildung von karzinoiden Vorstufen (atypische Hyperplasie) oder Magenkrebs beim Menschen nicht beobachtet worden, wie es in Tierversuchen vorgekommen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Klinische Wirksamkeit

In einer retrospektiven Analyse von 17 Studien mit 5960 Patienten mit einer ösophagealen Refluxerkrankung (GORD), die mit 20 mg Pantoprazol in Form einer Monotherapie behandelt wurden, wurden die einen Säurereflux begleitenden Symptome wie Sodbrennen und Säurerückfluss nach einer standardisierten Methode ausgewertet. In den ausgewählten Studien musste jeweils mindestens 1 Säurerückfluss-Symptom innerhalb von 1 Woche verzeichnet werden. Die Diagnose von GORD basierte in diesen Studien auf endoskopischer Beurteilung, mit Ausnahme einer Studie, in der die Einbeziehung der Patienten ausschließlich auf der Symptomatik basierte.

In diesen Studien lag der Prozentsatz der Patienten, die nach 7 Tagen eine vollständige Linderung des Sodbrennens erlebten, zwischen 54,0% und 80,6 % in der Pantoprazol-Gruppe. Nach 14 und 28 Tagen wurde eine vollständige Linderung des Sodbrennens bei 62,9 % bis 88,6 % und 68,1 % bis 92,3 % der Patienten erreicht.

Bei der vollständigen Linderung des Säurerückflusses wurden ähnliche Ergebnisse wie beim Sodbrennen erzielt. Nach 7 Tagen lag der Prozentsatz der Patienten, die eine vollständige Linderung des Säurerückstaus erlebten, zwischen 61,5 % und 84,4 %, nach 14 Tagen zwischen 67,7 % und 90,4 % und nach 28 Tagen zwischen 75,2 % und 94,5 %.

Pantoprazol erwies sich durchgehend gegenüber Placebo und H₂RAs überlegen und nicht schlechter im Vergleich zu anderen PPIs. Der Grad der Linderung der Säurerefluxsymptome war größtenteils unabhängig vom ursprünglichen GORD-Stadium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik unterscheidet sich nicht bei einmaliger oder wiederholter Anwendung. Im Dosierungsbereich zwischen 10 und 80 mg ist die Plasmakinetik von Pantoprazol sowohl nach oraler als auch intravenöser Anwendung linear.

Resorption

Pantoprazol wird nach oraler Anwendung schnell und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette liegt bei ca. 77 %.

Die maximale Serumkonzentration (C_{max}) von ca. 1 – 1,5 µg/ml wird im Durchschnitt 2 – 2,5 h nach Anwendung (t_{max}) einer oralen Einzeldosis von 20 mg erreicht. Diese Werte bleiben bei einer Mehrfachdosis unverändert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit (AUC oder C_{max}) nicht, setzt aber die Variabilität der lag-Zeit (t_{lag}) herauf.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 0,15 l/kg und die Serumproteinbindung bei etwa 98 %.

Verstoffwechslung und Ausscheidung

Die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Für die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde ca. 1 h berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen in der Belegzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

Pantoprazol wird fast ausschließlich durch die 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 Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, 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. Weiterhin traten bei 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 chronischen, hochdosierten Gabe der Substanz handelt.

In den 2-Jahres-Studien an Nagetieren wurde bei Ratten (in nur einer Studie) und weiblichen Mäusen eine erhöhte Zahl von Lebertumoren beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert wurden.

Ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse wurde in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) bei Ratten in einer 2-Jahres-Studie 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 im Menschen sind Nebenwirkungen an der Schilddrüse nicht zu erwarten.

Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben einen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) von 5 mg/kg für Embryotoxizität. Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf eine teratogene Wirkung. 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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

72403.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11/08/2010

10. STAND DER INFORMATION

04/2021