

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**PANTOLOC® 40 mg - Filmtabletten**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Tablette enthält: 40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat 45,10mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einseitigem Aufdruck „P40“ in brauner Drucktinte

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

- moderate und schwere Refluxösophagitis
- Zur Kombinationstherapie für die Eradikation von *Helicobacter pylori* mit zwei geeigneten Antibiotika (siehe Dosierung) bei Patienten mit peptischem Ulkus mit dem Ziel der Verringerung der Häufigkeit eines durch diesen Erreger bedingten Wiederauftretens von Zwölffingerdarmgeschwüren und Magengeschwüren.
- Ulcus duodeni
- Ulcus ventriculi
- Zollinger-Ellison Syndrom und andere pathologisch hypersekretorische Zustände

#### 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Empfohlene Dosierung

##### **Erwachsene und Jugendliche (12 - 18 Jahre):**

##### Behandlung der moderaten und schweren Refluxösophagitis

Eine Filmtablette Pantoloc 40 mg täglich. In Einzelfällen, wenn kein Ansprechen auf eine andere Behandlung vorliegt, kann die Dosis verdoppelt werden (Erhöhung auf 2 Filmtabletten Pantoloc 40 mg täglich).

##### **Erwachsene:**

##### Eradikation von *H. pylori* in Kombination mit zwei geeigneten Antibiotika

Bei *Helicobacter pylori* positiven Patienten mit Ulcus ventriculi und duodeni sollte die Eradikation des Keimes durch Kombinationstherapie erfolgen. Abhängig vom Resistenzmuster können folgende Kombinationen zur Eradikation von *Helicobacter pylori* empfohlen werden:

- Zwei Mal täglich eine magensaftresistente Tablette Pantoloc 40 mg  
+ zwei Mal täglich 1000 mg Amoxicillin  
+ zwei Mal täglich 500 mg Clarithromycin
- Zwei Mal täglich eine magensaftresistente Tablette Pantoloc 40 mg  
+ zwei Mal täglich 500 mg Metronidazol  
+ zwei Mal täglich 500 mg Clarithromycin

- Zwei Mal täglich eine magensaftresistente Tablette Pantoloc 40 mg  
+ zwei Mal täglich 1000 mg Amoxicillin  
+ zwei Mal täglich 500 mg Metronidazol

Falls eine Kombinationstherapie nicht in Frage kommt (z.B. der Patient ist *H. pylori* negativ), sollte die folgende Dosierung für eine Monotherapie mit Pantoloc angewendet werden:

#### Behandlung von *Ulcus ventriculi* und *duodeni*

Eine magensaftresistente Tablette Pantoloc 40 mg täglich. In Einzelfällen, wenn kein Ansprechen auf eine andere Behandlung vorliegt, kann die Dosis verdoppelt werden (Erhöhung auf 2 Filmtabletten Pantoloc 40 mg täglich).

#### Zollinger-Ellison Syndrom und andere pathologisch hypersekretorische Zustände

Für das Langzeitmanagement des Zollinger-Ellison Syndroms und anderen pathologisch hypersekretorischen Zuständen sollten Patienten ihre Behandlung mit einer täglichen Dosis von 80 mg (2 Tabletten Pantoloc 40mg) beginnen. Darauf folgend kann die Dosis, je nach Bedarf, mittels Bestimmung der Magensäuresekretion nach oben oder unten angepasst werden. Bei Dosen von über 80 mg täglich, sollte die Dosis geteilt und zweimal täglich verabreicht werden. Eine vorübergehende Steigerung der Dosis über 160 mg Pantoprazol ist möglich, sollte jedoch nicht länger, als für eine adäquate Säurekontrolle notwendig, angewandt werden.

Die Therapiedauer beim Zollinger-Ellison Syndrom und anderen pathologisch hypersekretorischen Zuständen ist nicht limitiert und sollte entsprechend den klinischen Bedürfnissen angepasst werden.

#### **Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren:**

Pantoloc 40 mg – Filmtabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Jugendlichen mit Ausnahme der Behandlung der Refluxösophagitis.

Ebenso wird die Anwendung für Kinder unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten nicht empfohlen.

#### **Spezielle Patientengruppen:**

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Dosierung auf 1 Tablette Pantoloc 40 mg jeden 2. Tag zu reduzieren. Weiters sollten unter Therapie mit Pantoloc 40 mg die Leberenzymwerte regelmäßig kontrolliert werden. Bei Anstieg der Leberenzymwerte soll Pantoloc 40 mg abgesetzt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten soll die Tagesdosis 40 mg Pantoprazol nicht überschreiten. Eine Ausnahme bildet die Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori*, bei der auch ältere Patienten die gebräuchliche Pantoprazol-Dosis (2x40 mg pro Tag) während der einwöchigen Behandlung erhalten sollten.

#### **Art und Dauer der Anwendung**

Pantoloc 40mg-Filmtabletten sind unzerkaut und unzerbrochen mit Wasser eine Stunde vor dem Frühstück einzunehmen.

Im Falle der Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* ist die zweite Tablette Pantoloc 40 mg vor dem Abendessen einzunehmen. Die Kombinationstherapie sollte sich üblicherweise über eine Woche erstrecken, kann jedoch bis maximal zwei Wochen verlängert werden. Falls eine weitere Behandlung zur Abheilung eines *Ulcus* angezeigt ist, sollten die Dosisempfehlungen für *Ulcus ventriculi* und *duodeni* eingehalten werden.

Ein *Ulcus duodeni* heilt im Allgemeinen innerhalb von zwei Wochen ab. Reicht eine zweiwöchige Behandlung nicht aus, wird die Heilung in den allermeisten Fällen innerhalb einer weiteren zweiwöchigen Behandlung erreicht.

Beim *Ulcus ventriculi* und der Refluxösophagitis tritt eine Heilung meist innerhalb von 4 Wochen ein. Reicht eine vierwöchige Behandlung nicht aus, wird die Heilung meist innerhalb einer weiteren vierwöchigen Therapie erreicht.

### 4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Pantoloc 40 mg-Filmtabletten oder gegenüber den Kombinationspräparaten.

Pantoloc 40 mg-Filmtabletten dürfen nicht zur Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberinsuffizienz oder renaler Dysfunktion angewendet werden, da zurzeit noch keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dafür vorliegen.

Pantoprazol sollte, wie andere Protonenpumpenhemmer, nicht zusammen mit Atazanavir verabreicht werden (s. Abschnitt 4.5).

### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pantoloc 40 mg-Filmtabletten sind nicht für milde gastrointestinale Beschwerden wie nervöser Reizmagen angezeigt.

Im Falle einer Kombinationstherapie sollten die Fachinformationen der entsprechenden Medikamente beachtet werden.

Bei Bestehen von Alarmsymptomen (z.B. unbeabsichtigter, erheblicher Gewichtsverlust, wiederkehrendes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Melaena) sowie bei Verdacht oder Bestehen eines Magengeschwürs, muss eine eventuelle Bösartigkeit von Magengeschwüren bzw. eine bösartige Erkrankung der Speiseröhre ausgeschlossen werden, da die Behandlung Symptome vermindern und so die Diagnosestellung verzögern kann.

Weitere Untersuchungen sollten erwogen werden, wenn Symptome trotz adäquater Therapie bestehen bleiben.

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison Syndrom und anderen pathologisch hypersekretorischen Zuständen unter Langzeittherapie kann Pantoprazol, wie alle säurehemmenden Medikamente, die Absorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte beachtet werden, wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

Pantoprazol kann, wie alle Protonenpumpenhemmer, zu erhöhten Keimzahlen der normalerweise präsenten Bakterien im oberen Gastrointestinaltrakt führen. Die Behandlung mit Pantoloc 40 mg – Filmtabletten kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen führen (z.B. mit Salmonellen, *Campylobacter*, *C. difficile*).

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Pantoloc mit Medikamenten, deren Resorption pH-abhängig ist, wie z.B. Ketokonazol, soll die veränderte Resorption beachtet werden.

Es wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) oder Atazanavir 400 mg mit Lansoprazol (60 mg als Einzeldosis) bei gesunden Probanden eine substantielle Reduktion der Bioverfügbarkeit von Atazanavir zur Folge hat. Die Absorption von Atazanavir ist pH-abhängig. Deshalb sollten Protonenpumpenhemmer, inklusive Pantoprazol, nicht gleichzeitig mit Atazanavir verabreicht werden (s. Abschnitt 4.3).

Pantoprazol wird in der Leber durch das Cytochrom P450-System metabolisiert. Eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, kann nicht ausgeschlossen werden. In gezielten Untersuchungen konnten für eine Reihe solcher Arzneimittel oder Substanzen, z.B. für Carbamazepin, Koffein, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Ethanol, Glibenclamid, Metoprolol, Naproxen, Nifedipin, Phenytoin, Piroxicam, Theophyllin und ein orales Kontrazeptivum keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachgewiesen werden.

Obwohl keine Wechselwirkung während der begleitenden Verabreichung von Phenprocoumon oder Warfarin bei klinischen, pharmakokinetischen Studien beobachtet wurde, sind nach der Markteinführung einige Einzelfälle von Änderungen der INR während der gleichzeitigen Behandlung berichtet worden. Deshalb wird bei Patienten unter Therapie mit Antikoagulation vom Coumarintyp

eine Kontrolle der Prothrombinzeit / INR empfohlen, sobald eine Therapie mit Pantoprazol begonnen, beendet oder diese unregelmäßig eingenommen wird.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida besteht keine Wechselwirkung.

Humankinetische Interaktionsstudien zeigten bei der gleichzeitigen Gabe von Pantoprazol und den entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) keine klinisch relevanten Wechselwirkungen.

#### 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Pantoprazol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pantoloc 40 mg - Filmtabletten dürfen während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pantoprazol in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Tierversuche haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht.

Bei der Entscheidung, das Stillen fortzusetzen oder abzubrechen, sollten die jeweiligen Vorteile des Stillens für das Kind bzw. der Therapie mit Pantoloc 40mg – Filmtabletten für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

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

Auswirkungen von Pantoloc 40mg – Filmtabletten auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Pantoprazol beobachtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit	häufig ( $\geq 1/100$ – < 1/10)	gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ - < 1/100)	selten ( $\geq 1/10.000$ - < 1/1000)	sehr selten ( $\leq 1/10.000$ , inkl. Einzelberichte)
Organsystem				
Erkrankungen von Blut und lymphatischem System				Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Übelkeit / Erbrechen; Blähungen; Verstopfung; Mundtrockenheit, Oberbauchschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen			Periphere Ödeme	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)	
Untersuchungen		erhöhte Transaminasen	erhöhte Triglyceride; erhöhtes Bilirubin; erhöhtes $\gamma$ -GT; erhöhte Körpertemperatur	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie; Myalgie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz; Schwindel	Sehstörungen /Verschwommensehen	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression (besonders bei prädisponierten Patienten sowie Verschlechterung bei Vorbestehen der Symptome)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag/Exanthem/ Eruption; Pruritus	Urtikaria	Angioödem

Zusätzlich wurden folgende Nebenwirkungen seit Markteinführung berichtet:

Leber- und Gallenerkrankungen: Leberzellschaden, Ikterus, Leberversagen

Psychiatrische Erkrankungen: Halluzination, Desorientiertheit und Verwirrtheit (besonders bei prädisponierten Patienten sowie Verschlechterung bei Vorbestehen der Symptome)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität

## 4.9. Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Dosierungen bis 240 mg i.v. wurden über 2 Minuten verabreicht und gut vertragen.

Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, gelten die üblichen Regeln einer Intoxikationstherapie.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpeninhibitoren, ATC Code: A02BC02

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das die Sekretion der Salzsäure im Magen, durch spezifische Wirkung auf die Protonenpumpe der Parietalzelle, hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Parietalzelle in seine aktive Form umgewandelt, wo es dann das Enzym  $H^+/K^+$ -ATPase hemmt, die Endphase der Säureproduktion im Magen. Diese Hemmung ist dosisabhängig und betrifft sowohl die basale als auch eine stimulierte Säuresekretion. Die Behandlung mit Pantoprazol verursacht, ebenso wie die mit anderen Protonenpumpenhemmern oder  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten, eine Reduktion der Azidität des Magens und eine zur Säurereduktion proportionale Erhöhung des Gastrins. Diese Erhöhung ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene angreift, spielt es keine Rolle, durch welchen Stimulus (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) die Säuresekretion hervorgerufen wurde. Pantoprazol hat nach oraler oder intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

### 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Allgemeine Pharmakokinetik:

Pantoprazol wird rasch absorbiert, und die maximale Plasmakonzentration wird auch nach einer einzelnen oralen Dosis von 40 mg erreicht. Durchschnittlich wird nach etwa 2,5 h die maximale Serumkonzentration von ca. 2 - 3 µg/ml erreicht. Diese Werte bleiben auch nach wiederholter Gabe 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 h berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Aktivierung 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 oraler als auch nach intravenöser Gabe eine lineare Kinetik.

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei 98 %. Pantoprazol wird praktisch 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.

### **Bioverfügbarkeit**

Pantoprazol wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 77 %. Gleichzeitig eingenommene Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (AUC, maximale Serumkonzentration). Nur die Variabilität des Zeitintervalls wird durch gleichzeitige Nahrungseinnahme vergrößert.

### **Charakteristika spezieller Patientengruppen**

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, kann bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auftreten.

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

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

### **Kinder**

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 20mg oder 40 mg Pantoprazol bei Kindern zwischen 5 und 16 Jahren lagen AUC und  $C_{max}$  im Bereich der korrespondierenden Werte von Erwachsenen.

Nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 0,8 oder 1,6 mg/kg Pantoprazol bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren gab es keine signifikante Verbindung zwischen der Clearance von Pantoprazol und dem Alter oder Gewicht. AUC und Verteilungsvolumen entsprachen den Daten von Erwachsenen.

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

Die präklinischen Daten von konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität zeigten kein Sicherheitsrisiko für den Menschen.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Außerdem traten 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 eine Sekundärreaktion infolge der massiv erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der chronischen Gabe der Substanz handelt.

Bei Ratten und weiblichen Mäusen trat in den 2-Jahresstudien eine erhöhte Zahl von Lebertumoren auf, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Ein geringer Anstieg von Schilddrüsentumoren wurde in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) bei Ratten beobachtet. Das Erscheinen dieser Tumoren hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Aufgrund der geringeren humantherapeutischen Dosis ist nicht mit Nebenwirkungen an der Schilddrüse zu rechnen.

Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder auf teratogene Effekte.

Die Plazentagängigkeit wurde an der Ratte untersucht und nahm mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Als Folge davon ist die Konzentration von Pantoprazol im Fötus kurz vor der Geburt erhöht.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

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

Natriumcarbonat  
Mannitol  
Crospovidon  
Povidon K90  
Calciumstearat

Hypromellose  
Povidon K25  
Titandioxid E 171  
Eisenoxid gelb E 172  
Propylenglycol  
Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer (1:1)  
Polysorbat 80  
Natriumdodecylsulfat  
Triethylcitrat  
Drucktinte braun

## **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Alu/Alu-Blister mit oder ohne Kartonverstärkung zu 7, 14, 28 und 30 Stück  
Klinikpackung: Flasche (HDPE Behälter mit LDPE Verschluss) zu 90 Stück

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. Inhaber der Zulassung**

**Nycomed Pharma GmbH**, Wien

## **8. Zulassungsnummer**

1-21.015

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

29. Juni 1995/06. Juni 2005

## **10. Stand der Information**

September 2009

## **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig