

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol Tillomed 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium 1,5 H<sub>2</sub>O).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Nach Rekonstitution enthält jedes ml 4 mg Pantoprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Refluxösophagitis
- Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen Erkrankungen mit Hypersekretion von Magensäure

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die intravenöse Gabe von Pantoprazol wird nur empfohlen, wenn eine orale Verabreichung ungeeignet ist. Für die intravenöse Anwendung liegen Daten von bis zu 7 Tagen vor. Daher sollte die intravenöse Behandlung mit Pantoprazol beendet werden, sobald eine orale Therapie möglich ist, und es sollten stattdessen 40 mg Pantoprazol oral verabreicht werden.

## Dosierung

### Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, Refluxösophagitis

Die empfohlene intravenöse Dosis beträgt eine Durchstechflasche Pantoprazol Tillomed (40 mg Pantoprazol) pro Tag.

### Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen mit Hypersekretion von Magensäure

Zur Langzeittherapie des Zollinger-Ellison-Syndroms und anderer Erkrankungen mit Hypersekretion von Magensäure sollte die Behandlung mit einer Tagesdosis von 80 mg Pantoprazol Tillomed begonnen werden. Danach kann die Dosierung anhand von Messungen der Magensäuresekretion durch Titration erhöht oder gesenkt werden. Tagesdosen von über 80 mg sollten auf zwei Gaben verteilt werden. Eine vorübergehende Dosiserhöhung auf über 160 mg Pantoprazol ist möglich, sollte aber nicht länger beibehalten werden, als für die Kontrolle der Hyperazidität erforderlich ist.

In Fällen, in denen eine rasche Kontrolle der Hyperazidität erforderlich ist, ist eine Anfangsdosis von 2 x 80 mg Pantoprazol ausreichend, um bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb einer Stunde eine Verminderung der Säureproduktion in den gewünschten Bereich (<10 mEq/h) zu erreichen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Dosis von 20 mg Pantoprazol (eine halbe Durchstechflasche mit 40 mg Pantoprazol) täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Erfahrungen bei Kindern sind begrenzt. Daher wird Pantoprazol Tillomed nicht zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen, bis weitere Daten verfügbar sind.

## Art der Anwendung

Zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung wird der Inhalt der Durchstechflasche in 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) gelöst. Hinweise zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6. Diese hergestellte Lösung kann entweder direkt oder nach Mischen mit 100 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 55 mg/ml (5 %) verabreicht werden.

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

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

## **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**

##### *Bei Auftreten von Warnsymptomen*

Bei Auftreten irgendwelcher Warnsymptome (z.B. erheblicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Meläna) und wenn Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein solches vorliegt, sollte eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Pantoprazol deren Symptome vermindern und die Diagnosestellung verzögern kann.

Sollten die Symptome trotz adäquater Behandlung weiter bestehen bleiben, sind weitere Untersuchungen in Betracht zu ziehen.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten die Leberenzyme während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir*

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z.B. Viruslast) in Verbindung mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg und gleichzeitiger Gabe von 100 mg Ritonavir empfohlen. Die Pantoprazol-Dosis sollte 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

##### *Bakterielle gastrointestinale Infektionen*

Pantoprazol kann wie alle Protonenpumpenhemmer (PPI) die Anzahl der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien erhöhen. Eine Behandlung mit Pantoprazol Tillomed kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen durch Bakterien wie *Salmonella* und *Campylobacter* oder *C. difficile* führen.

##### *Natrium*

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

##### *Hypomagnesiämie*

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPI wie Pantoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPI mit Digoxin oder anderen 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.

#### *Knochenbrüche*

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 erythematodes (SCLE)*

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Pantoprazol abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren erhöhen.

#### *Auswirkung auf Laboruntersuchungen*

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Pantoprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel 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**

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

Wegen der tiefgreifenden und langdauernden Inhibierung der Magensäureproduktion ist es möglich, dass Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln herabsetzt, deren Bioverfügbarkeit vom pH der Magensäure abhängig ist, z.B. von manchen Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und von anderen Arzneimitteln wie Erlotinib.

#### *Arzneimittel gegen HIV (Atazanavir)*

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

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

Wenngleich in klinischen Pharmakokinetikstudien bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenprocoumon oder Warfarin keine Wechselwirkungen beobachtet wurden, wurden nach Markteinführung einige Einzelfälle von

Veränderungen der INR-Werte während der gleichzeitigen Behandlung berichtet. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulanzen (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit/INR zu Beginn, am Ende und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen.

#### 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 Wechselwirkungsstudien

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom-P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung erfolgt über die Demethylierung durch CYP2C19; weitere Stoffwechselwege schließen die Oxidation durch CYP3A4 ein.

Wechselwirkungsstudien mit Arzneimitteln, die ebenfalls über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, das Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthält, ergaben keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen.

Ergebnisse einer Reihe von Wechselwirkungsstudien zeigen, dass Pantoprazol die Metabolisierung von Wirkstoffen, die durch CYP1A2 (z.B. Koffein, Theophyllin), CYP2C9 (z.B. Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (z.B. Metoprolol) oder CYP2E1 (z.B. Ethanol) verstoffwechselt werden, nicht beeinflusst und auch nicht die mit P-Glykoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinträchtigt.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

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

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

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Beim Menschen wurde über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/unterbrochen oder die Therapie mit Pantoprazol Tillomed fortgesetzt/unterbrochen bzw. auf diese verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol Tillomed für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien gab es keinen Hinweis auf eine eingeschränkte Fertilität nach der Verabreichung von Pantoprazol (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei etwa 5 % der Patienten kann mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Thrombophlebitis an der Injektionsstelle. Diarrhö und Kopfschmerzen treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

Die untenstehende Tabelle führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen geordnet nach der folgenden Häufigkeitsklassifikation an:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); 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).

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

<b>Häufigkeit Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>			Überempfindlichkeit (einschl. anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		

<b>Häufigkeit Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>			Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie; Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); Hypokalzämie <sup>(1)</sup> ; Hypokaliämie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Schlafstörungen	Depression (und alle Symptomverschlechterungen)	Desorientierung (und alle Symptomverschlechterungen)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten, sowie Verschlechterung dieser Symptome, sofern diese vorher bestanden haben)
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>		Kopfschmerzen; Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
<u>Augen-erkrankungen</u>			Sehstörungen/ verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhö; Übelkeit/ Erbrechen; abdominale Distension und Völlegefühl; Verstopfung; Mund-trockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>		Erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, $\gamma$ -GT)	Erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen; Gelbsucht; hepatozelluläre Insuffizienz
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Ausschlag/ Exanthem/ Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödeme		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</u>		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Muskelkrämpfe <sup>(2)</sup>
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>					Interstitielle Nephritis (mögliche Progression zu Nierenversagen)

Häufigkeit Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>			Gynäkomastie		
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	Thrombophlebitis an der Injektionsstelle	Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	Erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme		

- <sup>1</sup> Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie
- <sup>2</sup> Muskelkrämpfe als Folge von Elektrolytstörungen

#### 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Eine systemische Exposition mit bis zu 240 mg, intravenös über 2 Minuten verabreicht, wurde gut vertragen.

Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht gut dialysierbar.

Im Falle einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung 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

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.



### Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch spezifische Blockade der Protonenpumpen der Parietalzellen die Salzsäuresekretion im Magen hemmt. Pantoprazol wird im sauren Milieu der Parietalzellen in seine aktive Form umgewandelt und hemmt dort das Enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, d.h. den abschließenden Schritt der Salzsäuresekretion im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig und beeinflusst sowohl die basale Sekretion als auch die Säuresekretion nach Stimulation. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von zwei Wochen eine Beschwerdefreiheit erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten 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 der Zelle bindet, kann es die Salzsäuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Der Effekt ist nach oraler und intravenöser Gabe der gleiche.

### 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. Eine exzessive Erhöhung tritt jedoch nur in Einzelfällen auf. In der Folge kommt es in seltenen Fällen bei der Langzeitanwendung zu einer leichten bis mäßigen Vermehrung spezifischer endokriner (ECL) Zellen des Magens (ähnlich wie bei adenomatöser Hyperplasie). Die Entstehung von Karzinoidvorstufen (atypische Hyperplasien) oder Magenkarzinoiden, wie sie in Tierversuchen berichtet wurden (siehe Abschnitt 5.3), wurden in den bisher durchgeführten Studien beim Menschen jedoch nicht beobachtet.

Den Ergebnissen von Tierversuchen zufolge ist bei mehr als einjähriger Langzeitbehandlung mit Pantoprazol ein Einfluss auf die endokrinen Parameter der Schilddrüse nicht völlig auszuschließen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht. Im Dosisbereich von 10 bis 80 mg ist die Plasmakinetik von Pantoprazol sowohl nach oraler als auch intravenöser Verabreichung linear.

### Verteilung

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

### Biotransformation

Pantoprazol wird fast ausschließlich über die Leber abgebaut. Die hauptsächliche Metabolisierung erfolgt über die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung; weitere Stoffwechselwege schließen die Oxidation durch CYP3A4 ein.

### Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 Stunde, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. In einigen Fällen wurde bei Probanden eine verzögerte

Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen der Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der bedeutend längeren Wirkdauer (Hemmung der Säuresekretion). Der größte Teil der Metaboliten von Pantoprazol (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 Stunden) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

### Besondere Patientengruppen

#### *Langsame Metabolisierer (Poor Metabolisers)*

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung weist einen Mangel des funktionellen CYP2C19- Enzyms auf und werden langsame Metabolisierer genannt. Bei diesen Personen wird die Metabolisierung von Pantoprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach einer Einzelgabe von 40 mg Pantoprazol war die mittlere AUC bei langsamen Metabolisierern etwa 6-mal höher als bei Personen mit funktionalem CYP2C19-Enzym („extensive Metabolisierern“). 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 (einschließlich Dialyse-Patienten) wird keine Dosisreduktion empfohlen. 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 Stunden) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Akkumulation auf.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Ältere Patienten*

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und  $C_{max}$  bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat ebenfalls 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 der Pantoprazol-Clearance und dem Alter oder Gewicht gefunden. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit dem von Erwachsenen überein.

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

Die präklinischen 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 Zweijahresstudien 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 tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden Anzeichen einer leichten Fetotoxizität bei Dosen über 5 mg/kg beobachtet. Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen. Die Plazentagängigkeit wurde an der Ratte untersucht und nahm mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration von Pantoprazol im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

- Mannitol
- Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
- Stickstoff

### **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**

3 Jahre

Nach Rekonstitution bzw. Rekonstitution und Verdünnung wurde die chemische und physikalische gebrauchsfertige Stabilität für 12 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich.

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

Nicht über 25°C lagern.

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

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

Eine 10-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit einem grauen Kautschukstopfen und einer Kappe aus Aluminium enthält 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pantoprazol Tillomed ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Packungen mit 1 Durchstechflasche,  
Packungen mit 5 Durchstechflaschen,  
Packungen mit 10 Durchstechflaschen,  
Klinikpackungen mit 20 Durchstechflaschen,  
Klinikbündelpackungen mit 50 Durchstechflaschen (5 Packungen mit jeweils 10 Durchstechflaschen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung werden 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in die Durchstechflasche mit dem Pulver injiziert. Die rekonstituierte Lösung sollte klar-gelblich sein. Diese Lösung kann entweder direkt oder nach Mischen mit 100 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 55 mg/ml (5 %) verabreicht werden. Zum Verdünnen sollte ein Glas- oder Kunststoffbehälter verwendet werden.

Nach der Rekonstitution bzw. Rekonstitution und Verdünnung wurde die chemische und physikalische gebrauchsfertige Stabilität für 12 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Pantoprazol Tillomed darf nicht mit anderen Lösungsmitteln als den hier genannten zubereitet oder gemischt werden.

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

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur für die einmalige Verwendung bestimmt. Reste des Arzneimittels im Behältnis und Lösungen, deren Aussehen sich geändert hat (z.B. Trübungen oder Ausfällungen), müssen entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Tillomed Pharma GmbH  
Manhagener Allee 36

22926 Ahrensburg  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

96737.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

9. März 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2018