

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol Kalceks 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weiß bis fast weiß gleichmäßige poröse Trockensubstanz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von:

- Refluxösophagitis.
- Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür.
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere pathologische hypersekretorische Zustände.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist durch medizinisches Fachpersonal und unter angemessener medizinischer Überwachung anzuwenden.

Die intravenöse Anwendung von Pantoprazol wird nur empfohlen, wenn eine orale Anwendung nicht angezeigt ist. Für die intravenöse Anwendung liegen Daten von bis zu 7 Tagen vor. Daher ist, sobald eine orale Therapie möglich ist, die intravenöse Behandlung mit Pantoprazol zu beenden und stattdessen 40 mg Pantoprazol oral anzuwenden.

Dosierung

Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, Refluxösophagitis

Die empfohlene Dosierung ist Pantoprazol 40 mg pro Tag.

Zollinger-Ellison-Syndrom und andere pathologische hypersekretorische Zustände

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen pathologischen hypersekretorischen Zuständen, beträgt die empfohlene Initialdosis 80 mg Pantoprazol täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosen von mehr als 80 mg täglich ist die Dosis aufzuteilen und zweimal täglich zu verabreichen. Eine zeitweilige Erhöhung der Dosierung auf über 160 mg Pantoprazol ist möglich, darf aber nicht länger angewendet werden, als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist.

Falls eine rasche Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist, ist eine Anfangsdosis von 2 x 80 mg Pantoprazol bei den meisten Patienten ausreichend um innerhalb einer Stunde einen Rückgang der Säureproduktion in den Zielbereich (< 10 mEq/h) zu erreichen.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz darf eine Dosis von 20 mg Pantoprazol täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem Pantoprazol bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Daher wird dieses Arzneimittel bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben. Auf Grundlage dieser Daten kann jedoch keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung rekonstituiert oder rekonstituiert und verdünnt werden. Es ist intravenös über 2-15 Minuten anzuwenden.

Hinweise zur Rekonstitution oder Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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

Maligne Erkrankung des Magens

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 Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein solches vorliegt, muss eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden.

Wenn die Symptome trotz adäquater Behandlung weiter bestehen, müssen weitere Untersuchungen in Betracht gezogen werden

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Leberfunktion müssen die Leberenzyme während der Behandlung überwacht werden. Bei einem Anstieg der Leberenzyme muss die Behandlung unterbrochen 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

Die Behandlung mit Pantoprazol kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Magen-Darm-Infektionen führen, die durch Bakterien wie Salmonellen, Campylobacter oder *C. difficile* verursacht werden.

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr, mit Protonenpumpenhemmern (PPI), wie Pantoprazol, behandelt wurden, wurde selten über schwere Hypomagnesiämie berichtet. Schwere Anzeichen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie können auftreten, aber sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie (und die mit der Hypomagnesiämie verbundene Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie) nach Magnesiumersatz und Absetzen der PPI.

Bei Patienten, bei denen eine längere Behandlung zu erwarten ist oder die PPI zusammen mit Digoxin oder Arzneimitteln, die eine Hypomagnesiämie verursachen können (z. B. Diuretika), anwenden, muss das medizinische Fachpersonal erwägen, den Magnesiumspiegel vor Beginn der PPI-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu messen.

Knochenbrüche

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (über 1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten 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 Osteoporose-Risiko sind gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien zu behandeln und eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D und Calcium ist sicherzustellen.

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 Arthralgie begleitet ist, muss der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal muss erwägen, Pantoprazol Kalceks abzusetzen. SCLE nach vorhergehender Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko für SCLE mit anderen Protonenpumpenhemmern erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Beeinträchtigung zu vermeiden, muss die Behandlung mit Pantoprazol Kalceks 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.

Sonstige Bestandteile

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

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Pantoprazol Kalceks kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorptionspharmakokinetik

Aufgrund der profunden und langdauernden Hemmung der Magensäuresekretion, kann Pantoprazol die Resorption anderer Arzneimittel, für die der gastrische pH-Wert eine entscheidende Komponente für die orale Bioverfügbarkeit darstellt, vermindern, z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie z. B. 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 soll nicht überschritten werden. Die Dosierung des HIV-Proteasehemmers muss eventuell angepasst werden.

Cumarin-Antikoagulanzen (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 vereinzelt Berichte über ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig PPI 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 muss bei Anwendung von Methotrexat in hohen Dosen, wie z. B. bei der Behandlung von 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. Der wichtigste Stoffwechselweg ist die Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolisierungswege schließen die Oxidation durch CYP3A4 ein.

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 signifikanten Wechselwirkungen nachweisen.

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

Die Ergebnisse aus einer Reihe von Interaktionsstudien zeigen, dass Pantoprazol weder die Metabolisierung von Wirkstoffen über CYP1A2 (wie Koffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol), noch die mit p-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst.

Mit gleichzeitig angewendeten Antazida gab es keine Wechselwirkungen.

In Interaktionsstudien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Pantoprazol zusammen mit den entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt.

Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen oder anregen

CYP2C19-Inhibitoren wie zum Beispiel Fluvoxamin können die systemische Exposition mit Pantoprazol erhöhen. Eine Dosis-Reduktion kann 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*), können die Plasma-Konzentrationen von PPIs, die durch diese Enzymsysteme metabolisiert werden, reduzieren.

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 tierexperimentellen Studien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen die Anwendung von Pantoprazol in der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Muttermilch 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 zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Pantoprazol verzichtet werden soll/die Behandlung mit Pantoprazol zu unterbrechen ist, muss daher der sowohl Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol für die Mutter berücksichtigt werden.

Fruchtbarkeit

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Fertilität nach der Anwendung von Pantoprazol (siehe Abschnitt 5.3).

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

Pantoprazol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können jedoch auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von Nebenwirkungen (UAW) erwartet werden. In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen mit Pantoprazol nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet: 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 ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es ist nicht möglich alle Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, einer Häufigkeitsklasse zuzuordnen. Daher werden diese mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ versehen.

In jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
System- organklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich keit (inklusive anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer		

Häufigkeit System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
			Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin), Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypokalzämie ⁽¹⁾ , Hypokaliämie ⁽¹⁾
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und jegliche Verschlechterung)	Desorientiertheit (und jegliche Verschlechterung)	Halluzinationen, Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlechterung bei Vorbestehen dieser Symptome)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesien
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, Photosensitivität, subakuter Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen DRESS
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und		Frakturen der Hüfte, des Handgelenks	Arthralgie, Myalgie		Muskelspasmus ⁽²⁾

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
System- organklasse					
Knochenerkrankungen		oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zu Niereninsuffizienz)
Erkrankungen der Geschlechtsorgan e und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis an der Injektionsstelle	Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	Erhöhte Körpertemperatur , periphere Ödeme		

- (1) Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie können mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4)
- (2) Muskelspasmen als Konsequenz einer Elektrolytstörung

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: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt. Es wurden bis zu 240 mg Pantoprazol i.v. über 2 Minuten angewendet 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: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das die Sekretion von Salzsäure im Magen durch spezifische Blockade der Protonenpumpen der Parietalzellen hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Milieu der Parietalzellen in seine aktive Form umgewandelt und hemmt dort 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 H₂-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 Anwendung 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 in den meisten Fällen zu einer Verdoppelung der Gastrinwerte. Ein übermäßiger Anstieg tritt jedoch nur in Einzelfällen auf. 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.

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 sollen. 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 einmaliger oder mehrfacher Anwendung unterscheiden sich nicht. Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10-80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung 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 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 wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

Die Metaboliten von Pantoprazol werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (etwa 80 %), 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 Stoffwechsler

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung leidet an einem funktionellen CYP2C19 Enzymmangel und werden poor metabolizers=langsame Stoffwechsler genannt. Bei diesen Personen wird Pantoprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach einer einmaligen Anwendung 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Anwendung 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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Klassen A und B nach Child-Pugh-Klassifikation) die Halbwertszeit auf Werte zwischen 7 und 9 h verlängerten und sich die AUC-Werte um den Faktor 5-7 erhöhten, nahm die maximale Serumkonzentration jedoch 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 einmaligen intravenösen Anwendung von 0,8 oder 1,6 mg Pantoprazol pro kg Körpergewicht bei Kindern zwischen 2-16 Jahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht bzw. dem Alter und der Pantoprazol-Clearance gefunden. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit jenen 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 wurden.

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 Reproduktionsstudie an Ratten zur Bewertung der Knochenentwicklung wurden Anzeichen für eine Toxizität bei den Nachkommen (Sterblichkeit, geringeres durchschnittliches Körpergewicht, geringere durchschnittliche Körpergewichtszunahme und vermindertes Knochenwachstum) bei Expositionen (C_{max}) beobachtet, die etwa dem Doppelten der klinischen Exposition beim Menschen entsprachen. Am Ende der Erholungsphase waren die Knochenparameter in allen Gruppen ähnlich, und auch das Körpergewicht war nach einer medikamentenfreien Erholungsphase tendenziell reversibel. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenwelpen vor der Entwöhnung (bis zu einem Alter von 21 Tagen) festgestellt, was schätzungsweise Kleinkindern bis zum Alter von 2 Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Ergebnisses für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas niedrigeren Dosen wurden bei 3 mg/kg keine schädlichen Wirkungen festgestellt, verglichen mit einer niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie.

Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder teratogene Wirkungen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Mannitol (E 421)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution oder Rekonstitution und Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nach Rekonstitution oder Rekonstitution und Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C und 25 °C gezeigt.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nach Rekonstitution mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung und Verdünnung mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C und 12 Stunden bei 25 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Lösung sofort zu verwenden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C erfolgen soll, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in 10 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas Typ I abgefüllt. Die Durchstechflaschen sind mit Brombutylgummistopfen und Flip-Off-Kappen aus Aluminium/Polypropylen verschlossen. Die Durchstechflaschen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen: 1, 5, 10 oder 50 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Eine gebrauchsfertige Lösung wird durch Injektion von 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung in die Durchstechflasche mit dem Pulver hergestellt. Die zubereitete Lösung kann direkt oder nach Mischen mit 100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung angewendet werden.

Vor der Anwendung ist die zubereitete Lösung visuell zu überprüfen. Nach der Rekonstitution liegt eine klare gelbliche Lösung vor. Nur klare Lösungen, frei von Partikeln, dürfen angewendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-Mail: kalceks@kalceks.lv

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.