

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol Hikma 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:

Jede Durchstechflasche enthält 2,44 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis fast weißes Pulver

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Refluxösophagitis

Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel sollte durch einen Arzt oder durch medizinisches Fachpersonal und unter angemessener medizinischer Überwachung appliziert werden.

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

#### Dosierung

*Erwachsene*

Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, Refluxösophagitis

Im Regelfall wird die intravenöse Verabreichung des Inhalts einer Durchstechflasche Pantoprazol Hikma einmal täglich empfohlen.

Langzeittherapie des Zollinger-Ellison-Syndroms und anderen pathologischen Hypersekretionen von Magensäure

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

Tagesdosis auf eine zweimalige Gabe zu verteilen. Eine zeitweilige Erhöhung der Dosierung auf über 160 mg Pantoprazol täglich ist möglich; sie sollte jedoch nicht länger beibehalten werden, als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich.

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz darf eine Dosierung von 20 mg Pantoprazol (1/2 Durchstechflasche 40 mg Pantoprazol) täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Der Wechsel von der intravenösen zur oralen Darreichungsform muss sofort erfolgen, wenn die klinische Situation des Patienten es erlaubt.

#### *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 Pantoprazol Hikma 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Daher wird die Anwendung von Pantoprazol Hikma 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die derzeit verfügbaren Daten sind im Abschnitt 5.2 beschrieben. Jedoch kann auf Grundlage dieser Daten keine Dosierungsempfehlung aufgestellt werden.

#### Art der Anwendung

Eine gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstechflasche in 10 ml einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) physiologischen Kochsalzlösung gelöst wird. Für Hinweise zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6. Diese hergestellte Lösung kann direkt appliziert oder nach Mischen mit 100 ml einer 0,9 %-igen (9 mg/ml) physiologischen Kochsalzlösung oder einer 5 %-igen (55 mg/ml) Glucoselösung angewendet werden.

Nach der Zubereitung muss die Lösung wie in Abschnitt 6.3 beschrieben verwendet werden.

Die Anwendung sollte intravenös über 2 - 15 Minuten erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

#### *Bösartige Magenerkrankungen*

Ein symptomatisches Ansprechen auf Pantoprazol kann die Symptome bösartiger Magenerkrankungen maskieren und so die Diagnosestellung verzögern. Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z. B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Meläna) und wenn der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein solches vorliegt, sollte eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden.

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Gleichzeitige Anwendung von HIV-Proteasehemmern*

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

#### *Bakterielle gastrointestinale Infektionen*

Eine Behandlung mit Pantoprazol Hikma kann zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen wie *Salmonellen* und *Campylobacter* oder *C. difficile* führen.

#### *Hypomagnesiämie*

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wie Pantoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, 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 PPI.

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.

#### *Frakturen*

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 Menschen 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 Calcium 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 Hikma abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### *Auswirkung auf Laboruntersuchungen*

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

#### *Bakterielle gastrointestinale Infektionen*

Pantoprazol kann, wie alle Protonenpumpenhemmer (PPIs) auch, zu einem Anstieg der Anzahl der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien führen. Eine Behandlung mit Pantoprazol Hikma kann zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen wie Salmonellen und Campylobacter führen.

*Diese Arzneimittel enthält Natrium*

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

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

*Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption*

Aufgrund der profunden und langandauernden Inhibierung der Magensäureproduktion, kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln beeinflussen, bei denen ein saurer Magen-pH-Wert ein wichtiger Faktor für die orale Verfügbarkeit darstellt (z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib).

*HIV-Proteasehemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern, deren Absorption von einem sauren Magen-pH-Wert abhängig ist, wie z. B. Atazanavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Falls eine Kombination von HIV-Proteasehemmern mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, werden engmaschige medizinische Kontrolluntersuchungen (z. B. Viruslast) empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag sollte nicht überschritten werden. Die Anpassung der Dosis der HIV-Proteasehemmer kann erforderlich sein.

*Cumarin-Antikoagulantien (Phenprocoumon oder Warfarin)*

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon beeinflusste die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert nicht. Jedoch wurde vereinzelt von Patienten, die gleichzeitig PPI und Warfarin oder Phenprocoumon erhielten, über eine erhöhte INR und Prothrombinzeit berichtet. Erhöhte INR- und Prothrombin-Werte können zu unnatürlichen Blutungen, bis hin zum Tode, führen. Daher werden bei Patienten, die mit Pantoprazol und Warfarin oder Phenprocoumon behandelt werden, Kontrolluntersuchungen auf erhöhte INR-Werte und Prothrombinzeit empfohlen.

*Methotrexat*

Bei gleichzeitiger Behandlung mit hohen Dosen Methotrexat (z. B. 300 mg) zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren, wurde bei manchen Patienten ein Anstieg des Methotrexatspiegels im Blut berichtet. Daher sollte bei Anwendung hoher Dosen von Methotrexat, z.B. bei Krebs und Psoriasis, das zeitweise Absetzen von Pantoprazol in Betracht gezogen werden.

*Andere Interaktionsstudien*

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19, andere Stoffwechselwege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylöstradiol enthielt, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

Eine Interaktion von Pantoprazol mit anderen Arzneimitteln oder Verbindungen, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

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

#### *Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren oder induzieren*

Inhibitoren von CYP2C19, wie Fluvoxamin, können die systemische Pantoprazolkonzentration erhöhen. Eine Dosisreduktion kann bei Patienten, die unter einer Langzeitbehandlung mit einer hohen Dosis Pantoprazol stehen oder die Leberfunktionsstörungen aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen wie Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), können den Plasmaspiegel von Protonenpumpenhemmern über diese Enzymsysteme reduzieren.

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

### Schwangerschaft

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300 - 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fötale/neonatale Toxizität von Pantoprazol hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Pantoprazol Hikma während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch beim Menschen vor, jedoch wurde über die Ausscheidung in die Muttermilch berichtet. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen oder die Therapie mit Pantoprazol Hikma unterbrochen/auf die Therapie mit Pantoprazol Hikma verzichtet wird, müssen daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol Hikma für die Mutter berücksichtigt werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität nach Gabe von Pantoprazol (siehe Abschnitt 5.3).

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

Pantoprazol Hikma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von Arzneimittel-Nebenwirkungen (UAWs) erwartet werden. Die am häufigsten berichtete UAW ist Thrombophlebitis an der Injektionsstelle. Diarrhoe und Kopfschmerzen treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

Tabelle 1 führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen in folgender Häufigkeitsangabe 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Organsystem</b>					
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin), Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypocalcämie <sup>(1)</sup> , Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlechterung)	Desorientiertheit (und Verschlechterung)	Halluzinationen, Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlechterung bei Vorbestehen dieser Symptome)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen/ Verschwommen sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhoe, Übelkeit/ Erbrechen, Blähungen			Mikroskopische Kolitis

		und Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen und -beschwerden			
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, $\gamma$ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag/ Exanthem/ Eruption, Pruritus	Urtikaria, Angioödeme		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, Subakuter Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie, Myalgie		Muskelspasmen <sup>(2)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten bis zum Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis an der Injektionsstelle	Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme		

(1) Hypocalcämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

(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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt. Es wurden bis zu 240 mg Pantoprazol i.v. über 2 Minuten gegeben und gut vertragen. Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht ohne weiteres dialysierbar. Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, können abgesehen von symptomatischer und unterstützender Behandlung keine spezifischen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer, ATC Code: A02BC02

#### Wirkmechanismus

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

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Parietalzelle in die aktive Form umgelagert und hemmt die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, d.h. die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von 2 Wochen Symptombefreiung erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Nüchtern-Gastrinwerte steigen unter Pantoprazol an. Dieser Anstieg führt bei kurzfristiger Anwendung meist nicht zu einem Anstieg über die obere Normgrenze hinaus. Eine Langzeittherapie führt in der Folge aber meist zu einer Verdoppelung der Gastrinwerte. Die Überschreitung der Normwerte geht jedoch nur in Einzelfällen mit einer exzessiven Erhöhung der Gastrinspiegel einher. In der Folge kommt es in seltenen Fällen in der Langzeitanwendung zu einer leichten bis mäßigen Vermehrung spezieller endokriner (ECL = enterochromaffin-like) Zellen des Magens (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Die Entstehung von Karzinoidvorstufen (atypische Hyperplasien) oder Magenkarzinoiden, wie sie in Tierversuchen berichtet wurden (siehe Abschnitt 5.3), wurden beim Menschen jedoch nicht beobachtet.

Den Ergebnissen von Tierversuchen zufolge ist ein Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol, welche ein Jahr übersteigt, auf die endokrinen Parameter der Schilddrüse nicht völlig auszuschließen.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen



Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht. Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10 - 80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe eine nahezu lineare Kinetik.

### Verteilung

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

### Biotransformation

Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4.

### Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 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).

Der größte Teil der Metaboliten (ca. 80 %) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit das mit Sulfat konjugierte Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

## **Besondere Patientengruppen**

### Patienten mit verlangsamtem Stoffwechsel

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung leidet an einem funktionellen CYP2C19 Enzymmangel (poor metabolizers = langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird Pantoprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach einer Einmalgabe von 40 mg Pantoprazol, war die mittlere AUC etwa 6 mal höher in poor metabolizers als in Personen mit intakter CYP2C19 Enzymaktivität (extensive metabolizers). Die mittlere maximale Plasmakonzentration war um ca. 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Pantoprazol.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (inklusive Dialysepatienten) 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 (Child A, Child B) die Halbwertszeit auf Werte zwischen 7 - 9 h verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 5 - 7 erhöhen, nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,5 zu.

### Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und von C<sub>max</sub> bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

### Kinder

Nach einer intravenösen Einzelgabe von 0,8 bzw. 1,6 mg Pantoprazol pro kg Körpergewicht bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht bzw. dem Alter und der Pantoprazol-Clearance gefunden. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit dem eines Erwachsenen überein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nicht-klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Darüber hinaus traten Plattenepithel-Papillome im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um eine Folgereaktion auf die stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der hochdosierten chronischen Gabe der Substanz handelt. In den 2-Jahresstudien an Nagetieren trat eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen auf, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Bei Ratten wurde ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis beim Menschen sind schädliche Wirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden Anzeichen einer leichten Fetotoxizität bei Dosen oberhalb von 5 mg/kg beobachtet. Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen.

Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht und nahm mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration in Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Rekonstitution (und Verdünnung)

Die chemische und physikalische in use Stabilität wurde für 12 Stunden bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort angewendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sie sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C sein.

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

Nicht über 25 °C lagern.

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

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten (und verdünnten) Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

Pantoprazol Hikma 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist in Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) abgefüllt, die mit einem Deckel, aus den zwei Komponenten, Aluminium Rahmen und Polypropylen Kappe, mit einem grauen Bromobutyl Kautschukstopfen, verschlossen ist.

Packungen mit 1 Durchstechflasche, 5 (5 x 1) Durchstechflaschen, 10 (10 x 1) Durchstechflaschen und 20 (20 x 1) Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

Nach Rekonstitution (und Verdünnung) wurde die chemische und physikalische in use Stabilität für 12 Stunden bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort angewendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sie sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C sein.

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

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

Arzneimittelreste, die in der Durchstechflasche verblieben sind oder ein Arzneimittel, dessen Aussehen sich verändert hat (z. B. bei Eintrübung oder Ausfällung), ist zu entsorgen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich für eine einmalige Anwendung vorgesehen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B - Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Str. 13  
82152 Martinsried/Planegg  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

2202153.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig