

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pantoprazol STADA® 20 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (entsprechend 22,6 mg Pantoprazol-Natrium 1,5 H₂O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 38,425 mg Maltitol und 0,345 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette
Gelbe, ovale Tablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung der leichten Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z.B. Sodbrennen, saures Aufstoßen, Schluckbeschwerden).
- Zur Langzeittherapie und -prävention von Rezidiven bei Refluxösophagitis.
- Prävention der durch nicht-selektive, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit NSAR bedürfen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Symptomatische Behandlung der gastroösophagalen Refluxkrankheit

Die empfohlene orale Dosis beträgt 1 Tablette Pantoprazol STADA® 20 mg pro Tag. Eine Symptombesserung wird im Allgemeinen innerhalb von 2–4 Wochen erreicht. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Symptombesserung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht.

Sobald Symptombesserung erreicht ist, können erneut auftretende Symptome bei Bedarf mit 20 mg Pantoprazol 1-mal täglich behandelt werden (on-demand-Therapie). Wenn eine ausreichende Kontrolle der Symptome durch eine bedarfsorientierte Behandlung nicht aufrechterhalten werden kann, sollte ein Wechsel zu einer Dauerbehandlung in Betracht gezogen werden.

Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis

In der Langzeittherapie wird eine Erhaltungsdosis von 1 Tablette Pantoprazol STADA® 20 mg pro Tag empfohlen, die bei einem Rezidiv auf 40 mg Pantoprazol erhöht werden kann. Für diesen Fall stehen Arzneiformen mit 40 mg Pantoprazol zur Verfügung. Nach der Abheilung des Rezidivs kann die Dosierung wieder auf 20 mg Pantoprazol reduziert werden.

Erwachsene

Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen

Die empfohlene orale Dosis beträgt 1 Tablette Pantoprazol STADA® 20 mg pro Tag.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Eine Anwendung von Pantoprazol STADA® bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut und unzerbrochen als Ganzes 1 Stunde vor der Mahlzeit mit etwas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten die Leberenzyme während der Behandlung mit Pantoprazol regelmäßig überwacht werden, vor allem wenn es sich um eine Langzeittherapie handelt.

Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Behandlung mit NSAR

Die Anwendung von Pantoprazol zur Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera sollte auf Patienten beschränkt werden, die einer fortgesetzten Behandlung mit NSAR bedürfen und die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von gastrointestinalen Komplikationen haben. Das erhöhte Risiko sollte anhand individueller Risikofaktoren, z.B. hohes Alter (>65 Jahre), früher aufgetretene gastrische oder duodenale Ulzera oder Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bewertet werden.

Bösartige Magenenerkrankungen

Ein symptomatisches Ansprechen auf Pantoprazol kann die Symptome bösartiger Magenenerkrankungen maskieren und so die Diagnosestellung verzögern. Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z.B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wieder-

holtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Melaena) 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.

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).

Einfluss auf die Vitamin B₁₂-Resorption

Wie bei allen säurehemmenden Arzneimitteln besteht auch bei Pantoprazol die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte in der Langzeittherapie von Patienten bedacht werden, die besonderen Risikofaktoren für eine Vitamin B₁₂-Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B₁₂-Reserven haben, oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

Langzeitanwendung

Bei Langzeitanwendung, insbesondere wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

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

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, 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 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.

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 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 Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLÉ)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLÉ 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 STADA® abzusetzen. SCLÉ nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLÉ 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, sollte die Behandlung mit Pantoprazol STADA® mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinpiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Maltitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Pantoprazol STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Aufgrund der tiefgreifenden und lang anhaltenden Hemmung 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 sowie 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 Protonenpumpenhem-

mer 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 Dosierung der HIV-Proteasehemmer kann erforderlich sein.

Cumarin-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit Warfarin oder Phenprocoumon beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert. 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 einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat in hohen Dosen (z.B. 300 mg) zusammen mit Protonenpumpenhemmern angewandt wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewandt (z.B. bei Krebserkrankungen oder Psoriasis), muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Pantoprazol in Betracht gezogen werden.

Andere Interaktionsstudien

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

Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die ebenfalls über diese Wege metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glivec, Nifedipin, und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachten.

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

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

Mit gleichzeitig verabreichten Antazida besteht keine Wechselwirkung.

Es wurden auch Interaktionsstudien durchgeführt mit gleichzeitiger Gabe von Pantoprazol mit einzelnen Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin). Dabei wurden keine klinisch relevanten Interaktionen gefunden.

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren oder induzieren

Inhibitoren von CYP2C19, wie Fluvoxamin, können die systemische Pantoprazol-Konzentration 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 reduzieren, die über diese Enzymsysteme metabolisiert werden.

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 sollte die Anwendung von Pantoprazol STADA® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch beim Menschen vor, jedoch wurde über die Ausscheidung in die Muttermilch beim Menschen berichtet. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Pantoprazol STADA® unterbrochen bzw. auf die Therapie mit Pantoprazol STADA® verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Pantoprazol-Therapie 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 hat keinen oder nur einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten dürfen kein Kraftfahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5% der Patienten wird das Auftreten von Nebenwirkungen des Arzneimittels (UAW) erwartet. Die am häufigsten berichteten UAW sind Diarrhö und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1% der Patienten auf.

Die Tabelle auf Seite 3 führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen unter

folgenden Häufigkeitsangaben auf: 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, die Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, einer Häufigkeitsklasse zuzuordnen. Daher werden diese mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt. Es wurden bis zu 240 mg intravenös über 2 Minuten gegeben und gut vertragen.

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

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02BC02

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 überführt und hemmt dort die H^+/K^+ -ATPase, d.h. die Endstufe der Säureproduktion 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 eine Beschwerdefreiheit erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H_2 -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) beeinflussen. Der Effekt ist der gleiche, egal ob das Arzneimittel oral oder intravenös verabreicht wird.

Die Gastrin-Werte im nüchternen Zustand steigen unter Pantoprazol an. Bei einer kurzzeitigen Anwendung übersteigen sie norma-

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

Häufigkeit \ Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose	Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin), Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypokalzämie ⁽¹⁾ , Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlechterungen)	Desorientiertheit (und Verschlechterungen)	Halluzination, 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)	Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Blähungen und Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen und -beschwerden			
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen, γ -GT)	Erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen

Fortsetzung Tabelle 1

Häufigkeit \ Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag/Exanthem/Eruption, Pruritus	Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, subakuter kutaner Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4).	Arthralgie, Myalgie		Muskelspasmen ⁽²⁾
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		Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	Erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme.		

⁽¹⁾ Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

⁽²⁾ Muskelspasmen als Konsequenz einer Elektrolytstörung

lerweise den oberen Grenzwert nicht. Bei einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol verdoppeln sich die Gastrin-Werte zumeist. Ein übermäßiger Anstieg ereignet sich jedoch nur in Einzelfällen. Als Ergebnis wird bei einer geringen Anzahl von Langzeitbehandlungen ein leichter bis mittelgradiger Anstieg spezifischer endokriner Zellen (ECL-Zellen) im Magen beobachtet (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Jedoch kann basierend auf den bisher durchgeführten Untersuchungen (siehe Abschnitt 5.3) die Entwicklung von karzinoiden Vorstufen (atypische Hyperplasie) oder Magenkarzinoiden beim Menschen ausgeschlossen werden.

Basierend auf Erkenntnissen aus Tierstudien können Einflüsse auf endokrine Parameter der Schilddrüsen- und Leberenzyme bei einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol, die 1 Jahr übersteigt, nicht ausgeschlossen werden.

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

Pantoprazol wird rasch resorbiert. Bereits nach 1-maliger oraler Gabe von 20 mg Pan-

toprazol wird der volle Wirkstoffspiegel erzielt. Die maximale Serumkonzentration von etwa 1 – 1,5 µg/ml wird im Mittel ca. 2 Stunden nach Gabe erreicht und bleibt auch nach Mehrfachgabe 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 Stunde berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Aktivierung von Pantoprazol 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 nahezu lineare Kinetik.

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol beträgt etwa 98%. Pantoprazol wird praktisch ausschließlich in der 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 Desmethyl-Pantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

Bioverfügbarkeit

Pantoprazol wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Für die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette wurden Werte um 77% gefunden. Eine Beeinflussung der AUC und der maximalen Serumkonzentration und damit der Bioverfügbarkeit durch gleichzeitig eingenommene Nahrung oder Antazida wurde nicht festgestellt. Die Ein-

nahme mit Nahrung kann jedoch die Resorption um bis zu 2 Stunden oder länger verzögern.

Spezielle Patientengruppen

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Dialysepatienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit 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.

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

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

Kinder und Jugendliche

Nach einer oralen Einzelgabe von 20 mg bzw. 40 mg Pantoprazol bei Kindern zwischen 5 und 16 Jahren wurden AUC bzw. C_{max} Werte ermittelt, die im Bereich derer von Erwachsenen lagen.

Nach intravenösen Einzelgaben 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 oder dem Alter und der Pantoprazol-Clearance gefunden. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit dem eines Erwachsenen überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

In der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Weiterhin traten in einer Studie Papillome squamöser Zellen im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um einen indirekten Mechanismus infolge der stark erhöhten Serumgastrinpiegel bei der Ratte während der Langzeitgabe handelt.

In den 2-Jahres-Studien mit Nagetieren wurde eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten (nur in 1 Studie an Ratten) und bei weiblichen Mäusen beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Ein geringer Anstieg von neoplastischen Veränderungen in der Schilddrüse wurde in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) bei Ratten in einer 2-Jahres-Studie beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Da die therapeutische Dosis beim Menschen gering ist, werden nachteilige Auswirkungen auf die Schilddrüse nicht erwartet.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf eine teratogene Wirkung. Gabe von Tagesdosen über 5 mg/kg führte zu einer verzögerten Skelettentwicklung bei Ratten.

Die Plazentagängigkeit von Pantoprazol wurde an der Ratte untersucht und es zeigte sich dabei, dass sie mit fortschreitender Trächtigkeit zunimmt. Als Folge davon ist die Konzentration von Pantoprazol im Fötus kurz vor dem Wurf erhöht.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern:

Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Carmellose-Natrium, Crospovidon (Typ B), Maltitol, Natriumcarbonat.

Tablettenüberzug:

Macrogol 3350, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.), Natriumcarbonat, Poly(vinylalkohol), entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Talkum, Triethylcitrat, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blister.

Originalpackung mit 28, 30, 56, 60, 98 und 100 magensaftresistenten Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

68075.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
30.09.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28.07.2016

10. Stand der Information

Februar 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin