

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pantoprazol STADA® protect 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 kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z.B. Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 20 mg Pantoprazol (1 Tablette) pro Tag.

Zur Besserung der Symptome kann die Einnahme der Tabletten an 2–3 aufeinander folgenden Tagen erforderlich sein. Sobald eine vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die Behandlung sollte ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 Wochen andauern.

Wenn nach 2 Wochen kontinuierlicher Behandlung keine Linderung der Symptome erreicht worden ist, sollte der Patient angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Pantoprazol STADA® protect wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Pantoprazol STADA® protect 20 mg magensaftresistente Tabletten sollen nicht gekaut oder zerkleinert werden, sondern im Ganzen mit Flüssigkeit vor einer Mahlzeit 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

Patienten sollten angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren, wenn

- bei ihnen Warnsymptome (z.B. signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Hämatemesis, Anämie oder Meläna) auftreten sowie bei Verdacht auf oder Bestehen eines Ulcus ventriculi, da die Therapie mit Pantoprazol Symptome vermindern und deren Diagnose verzögern kann. In diesen Fällen sollte eine Malignität ausgeschlossen werden.
- sie sich über 4 Wochen oder länger in dauerhafter symptomatischer Behandlung von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen befinden,
- sie an Gelbsucht, eingeschränkter Leberfunktion oder einer Lebererkrankung leiden,
- sie an einer anderen ernsthaften Erkrankung leiden, die ihr allgemeines Wohlbefinden beeinträchtigt.

Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird eine Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidlich beurteilt, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z.B. Viruslast) unter Einbeziehung einer Erhöhung der Dosis von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Patienten, die wiederholt über einen längeren Zeitraum an Verdauungsstörungen oder Sodbrennen leiden, sollten ihren Arzt regelmäßig aufsuchen. Insbesondere Patienten, die täglich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Tabletten für eine sofortige Linderung nicht vorgesehen sind. Die Patienten können nach ca. eintägiger Behandlung mit Pantoprazol eine erste Linderung der Symptome verspüren, jedoch kann zur Erzielung einer vollständigen Kontrolle des Sodbrennens eine Einnahme über 7 Tage erforderlich sein. Patienten sollten Pantoprazol nicht als vorbeugendes Arzneimittel einnehmen.

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 STADA® protect 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 Protonenpumpeninhibitoren wie Pantoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, Schwindelgefühl und ventri-

kulären 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 Protonenpumpeninhibitors.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die Protonenpumpeninhibitoren mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

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 STADA® protect 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, sollte die Behandlung mit Pantoprazol STADA® protect mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Pantoprazol STADA® protect nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Pantoprazol auf die Resorption anderer Arzneimittel

Aufgrund der tiefgreifenden und lang anhaltenden Hemmung der Magensäureproduktion kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln herabsetzen, deren Bioverfügbarkeit vom pH-Wert im Magen abhängig ist (z.B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol und Posaconazol sowie andere Arzneimittel wie Erlotinib).

HIV-Arzneimittel (Atazanavir)

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

Cumarin-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind nach Markteinführung wenige Einzelfälle von Veränderungen der Prothrombinzeit/INR bei gleichzeitiger Behandlung berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit/INR nach Beginn und Ende der Pantoprazol-Behandlung und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol 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, Glibenclamid, Nifedipin, und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

Die Ergebnisse 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.

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 potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pantoprazol STADA® protect sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen wurde über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen/weitergeführt oder die Therapie mit Pantoprazol STADA® protect unterbrochen/weitergeführt wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol STADA® protect für die Mutter gegeneinander abgewogen werden..

4.7 Auswirkungen 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 50% der Patienten wird das Auftreten von Nebenwirkungen des Arzneimittels (UAW) erwartet. Die am häufigsten berichteten UAW sind Diarrhö und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 10% der Patienten auf.

Die Tabelle auf Seite 3 führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen unter folgenden Häufigkeitsangaben auf: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥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, alle 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

Wirkmechanismus

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

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Belegzelle in die aktive Form, ein zyklisches Sulphenamid, umgelagert und hemmt das H⁺/K⁺-ATPase-Enzym, das die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen ist. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird eine Befreiung von Sodbrennen und Magensäurerückfluss innerhalb von zwei Wochen erreicht. Pantoprazol reduziert die Magensäure, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zur 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.

Bei Nüchternheit steigen die Gastrinwerte unter Pantoprazol an. Bei kurzzeitiger Anwendung übersteigen sie in den meisten Fällen nicht die obere Grenze der normalen Werte. Während einer langfristigen Behandlung verdoppeln sich die Gastrinwerte in den meisten Fällen. Ein exzessiver Anstieg tritt jedoch nur in Einzelfällen auf. Demzufolge wird während einer Langzeitbehandlung in einer Minderheit von Fällen ein leichter bis mäßiger Anstieg von spezifischen endokrinen Zellen (ECL) im Magen beobachtet (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Allerdings ist in bisher durchgeführten Studien die Bildung von karzinoiden Vorstufen (atypische Hyperplasie) oder Magenkrebs beim Menschen nicht beobachtet worden, wie es in Tierversuchen vorgekommen ist (siehe Abschnitt 5.3).

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.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</i>				Agranulozytose	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin), Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Schlafstörungen	Depression (und Verschlechterung)	Desorientiertheit (und Verschlechterung)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten, sowie eine Verschlechterung dieser Symptome bei vorbestehender Symptomatik)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesien
<i>Augenerkrankungen</i>				Sehstörungen/verschommenes Sehen		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Blähungen und Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen und -beschwerden				
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen, γ -GT)		Erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Ausschlag/Exanthem/Eruption, Pruritus		Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme; Lichtempfindlichkeit, subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenkrankungen</i>				Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen		Muskelkrämpfe infolge von Elektrolytstörungen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>						Interstitielle Nephritis (möglicherweise fortschreitend bis hin zum Nierenversagen)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Gynäkomastie		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein		Erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme		

Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Klinische Wirksamkeit

In einer retrospektiven Analyse von 17 Studien mit 5960 Patienten mit einer ösophagealen Refluxerkrankung (GORD), die mit 20 mg Pantoprazol in Form einer Monotherapie behandelt wurden, wurden die einen Säurereflux begleitenden Symptome wie Sodbrennen und Säurerückfluss nach einer standardisierten Methode ausgewertet. In den ausgewählten Studien musste jeweils mindestens 1 Säurerückfluss-Symptom innerhalb von 1 Woche verzeichnet werden. Die Diagnose von GORD basierte in diesen Studien auf endoskopischer Beurteilung, mit Ausnahme einer Studie, in der die Einbeziehung der Patienten ausschließlich auf der Symptomatik basierte.

In diesen Studien lag der Prozentsatz der Patienten, die nach 7 Tagen eine vollständige Linderung des Sodbrennens erlebten, zwischen 54,0% und 80,6% in der Pantoprazol-Gruppe. Nach 14 und 28 Tagen wurde eine vollständige Linderung des Sodbrennens bei 62,9% bis 88,6% und 68,1% bis 92,3% der Patienten erreicht.

Bei der vollständigen Linderung des Säurerückflusses wurden ähnliche Ergebnisse wie beim Sodbrennen erzielt. Nach 7 Tagen lag der Prozentsatz der Patienten, die eine vollständige Linderung des Säurerückstaus erlebten, zwischen 61,5% und 84,4%, nach 14 Tagen zwischen 67,7% und 90,4% und nach 28 Tagen zwischen 75,2% und 94,5%.

Pantoprazol erwies sich durchgehend gegenüber Plazebo und H₂RA überlegen und nicht schlechter im Vergleich zu anderen PPI. Der Grad der Linderung der Säurerefluxsymptome war größtenteils unabhängig vom ursprünglichen GORD-Stadium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik unterscheidet sich nicht bei einmaliger oder wiederholter Anwendung. Im Dosierungsbereich zwischen 10 und 80 mg ist die Plasmakinetik von Pantoprazol sowohl nach oraler als auch intravenöser Anwendung linear.

Resorption

Pantoprazol wird nach oraler Anwendung schnell und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette liegt bei ca. 77%.

Die maximale Serumkonzentration (c_{max}) von ca. 1–1,5 µg/ml wird im Durchschnitt 2–2,5 h nach Anwendung (t_{max}) einer oralen Einzeldosis von 20 mg erreicht. Diese Werte bleiben bei einer Mehrfachdosis unverändert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit (AUC oder c_{max}) nicht, setzt aber die Variabilität der lag-Zeit (t_{lag}) herauf.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 0,15 l/kg und die Serumproteinbindung bei etwa 98%.

Biotransformation und Elimination

Die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Für die terminale Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) wur-

de ca. 1 h berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen in der Belegzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

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

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Pantoprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (inkl. Dialyse-Patienten, da Pantoprazol nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert wird) erfordert keine Dosisreduktion. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Obwohl der Hauptmetabolit eine verlängerte Halbwertszeit (2–3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberschädigung (Klasse A, B und C nach Child-Pugh) verlängert sich die Halbwertszeit auf Werte zwischen 3 h und 7 h, und die AUC-Werte sind um den Faktor 3–6 erhöht; die maximale Serumkonzentration nimmt gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 zu.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und c_{max} bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden hat keine klinische Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, 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. Weiterhin traten bei 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 Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der chronischen, hoch dosierten Gabe der Substanz handelt.

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

Ein geringer Anstieg von Neoplasmen 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. Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis im Menschen sind Nebenwirkungen an der Schilddrüse nicht zu erwarten.

Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben einen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) von 5 mg/kg für Embryotoxizität. Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf eine teratogene Wirkung. Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht. Sie nimmt dabei mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Tablettenüberzug:

Macrogol 3350, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.), Natriumcarbonat, Poly(vinylalkohol), entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Talkum, Triethylcitrat, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171).

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

Aluminium/Aluminium-Blister

Originalpackung mit 7 und 14 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

68083.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. März 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. April 2017

10. Stand der Information

Februar 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin