



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol HEXAL bei Sodbrennen 20 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium 1,5 H₂O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede magensaftresistente Tablette enthält 1 Mikrogramm des Azofarbstoffs Ponceau-4R-Aluminiumsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistente Tablette

Gelbe, ovale, überzogene Tablette, ca. 8,9 x 4,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol HEXAL bei Sodbrennen wird zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, saures Aufstoßen) bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Zur Besserung der Symptome kann die Einnahme der Tabletten an 2 – 3 aufeinanderfolgenden Tagen erforderlich sein. Sobald eine vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung beendet 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 HEXAL bei Sodbrennen wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung

Pantoprazol HEXAL bei Sodbrennen sollen nicht gekaut oder zerkleinert, sondern im Ganzen mit Flüssigkeit vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern wie Atazanavir oder Nelfinavir, bei denen die Resorption von einem sauren pH-Wert im Magen abhängt, wird aufgrund der erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit letzterer nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten angehalten werden, einen Arzt zu konsultieren, wenn sie

- unter unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, Anämie, gastrointestinalen Blutungen, Schluckbeschwerden, anhaltendem Erbrechen oder Erbrechen von Blut leiden, da Pantoprazol die Symptome einer ernsthaften Erkrankung vermindern und deren Diagnose verzögern kann. In diesen Fällen sollte eine Malignität ausgeschlossen werden.
- in der Vergangenheit ein Magengeschwür oder eine gastrointestinale Operation hatten.
- sich über 4 Wochen oder länger in dauerhafter symptomatischer Behandlung von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen befinden.
- an Gelbsucht, eingeschränkter Leberfunktion oder einer Lebererkrankung leiden.
- an einer anderen ernsthaften Erkrankung leiden, die ihr allgemeines Wohlbefinden beeinträchtigt.
- über 55 Jahre alt sind und an neuen oder kürzlich veränderten Symptomen leiden.

Patienten, die wiederholt über einen längeren Zeitraum an Verdauungsstörungen oder Sodbrennen leiden, sollten ihren Arzt regelmäßig aufsuchen. Insbesondere Patienten, die über 55 Jahre alt sind und täglich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren.

Patienten sollten keinen anderen Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

Patienten, bei denen eine Endoskopie oder ein ¹³C-Harnstoff-Atemtest durchgeführt werden soll, sollten ihren Arzt vor Einnahme dieses Arzneimittels befragen.

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

Eine durch verschiedene Faktoren ausgelöste Verringerung der Magensäurebildung – einschließlich aufgrund der Einnahme von Protonenpumpenhemmern – führt zu einer erhöhten Anzahl der unter normalen Umständen vorhandenen Bakterienzahl im Gastrointestinaltrakt. Die Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln führt zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen, z. B. durch Salmonellen, *Campylobacter* oder *Clostridium difficile*.

Subakuter kutaner Lupus erythematoses (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 HEXAL bei Sodbrennen abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Pantoprazol HEXAL bei Sodbrennen mindestens 5 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.

Bei Langzeitanwendung gelten die folgenden zusätzlichen Risiken als relevant:

Dieses Arzneimittel ist nur für die kurzzeitige Anwendung (bis zu 4 Wochen) bestimmt (siehe Abschnitt 4.2). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Langzeitanwendung des Arzneimittels zusätzliche Risiken bestehen. Die Notwendigkeit einer ärztlichen Verschreibung und regelmäßigen Überwachung sollte betont werden.

Einfluss auf die Resorption von Vitamin B₁₂

Wie alle Säureblocker kann Pantoprazol die Resorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Langzeitbehandlung von Patienten mit reduzierten Körperspeichern oder Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B₁₂-Resorption berücksichtigt werden, oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer, besonders wenn sie in hohen Dosen und über lange Zeit (> 1 Jahr) eingenommen werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen leicht erhöhen, insbesondere bei älteren Menschen oder bei Vorliegen von anderen bekannten Risikofaktoren. Aus Beobachtungsstudien geht hervor, dass Protonenpumpenhemmer das Gesamtrisiko einer Fraktur um 10 – 40 % erhöhen können. Möglicherweise ist diese Zunahme zum Teil auch auf andere Risikofaktoren zurückzuführen. Patienten mit einem Risiko für Osteoporose sind nach den aktuellen klinischen Leitlinien zu behandeln und mit ausreichend Vitamin D und Calcium zu versorgen.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde selten bei Patienten berichtet, die für mindestens 3 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. Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie (sowie die mit der Hypomagnesiämie einhergehende Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie) nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.

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

Pantoprazol HEXAL bei Sodbrennen enthält den Azofarbstoff Ponceau-4R-Aluminiumsalz und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält den Azofarbstoff Ponceau-4R-Aluminiumsalz, der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Es ist möglich, dass Pantoprazol HEXAL bei Sodbrennen die Resorption von Wirkstoffen, deren Bioverfügbarkeit pH-abhängig ist (z. B. Ketoconazol), herabsetzt.

HIV-Proteasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol mit HIV-Proteasehemmern wie Atazanavir oder Nelfinavir, bei denen die Resorption von einem sauren pH-Wert im Magen abhängt, ist aufgrund der erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit letzterer kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Cumarin-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Gabe von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind seit der Markteinführung in wenigen Einzelfällen bei gleichzeitiger Behandlung Veränderungen der INR (*International Normalized Ratio*) berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit/INR nach Beginn und Ende der Pantoprazol-Behandlung oder während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Dosen Methotrexat (z. B. 300 mg) und Protonenpumpenhemmern wurde bei manchen Patienten ein Anstieg der Methotrexatspiegel berichtet. Deshalb sollte bei Anwendung von Methotrexat in hohen Dosen (wie z. B. bei Krebserkrankungen und Psoriasis) ein vorübergehendes Absetzen von Pantoprazol in Erwägung gezogen werden.

Andere Interaktionsstudien

Pantoprazol wird über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Wechselwirkungsstudien mit Carbamazepin, Coffein, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Ethanol, Glibenclamid, Metoprolol, Naproxen, Nifedipin, Phenytoin, Piroxicam, Theophyllin und einem oralen Kontrazeptivum mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol zeigten keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen. Jedoch kann eine Wechselwirkung mit anderen Substanzen, die über dasselbe Enzymsystem verstoffwechselt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Pantoprazol HEXAL® bei Sodbrennen

20 mg magensaftresistente Tabletten



Es besteht keine Wechselwirkung mit gleichzeitig verabreichten Antacida.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind begrenzt. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet. Präklinische Studien erbrachten keinen Hinweis auf eingeschränkte Fertilität oder teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Pantoprazol bzw. Pantoprazol-Stoffwechselprodukte sind in der Muttermilch nachgewiesen worden. Die Auswirkungen von Pantoprazol auf Neugeborene/Säuglinge sind unbekannt. Dieses Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

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

Es können jedoch Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Hiervon betroffene Patienten sollten kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei etwa 5 % der Patienten kann mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen in Tabelle 1 wurden für Pantoprazol berichtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben gemäß MedDRA zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
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	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

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

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
System- organklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (inkl. anaphylak- tischer Reaktionen und anaphylaktischen Schocks)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin),		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie ¹ , Hypokaliämie ¹

Pantoprazol HEXAL® bei Sodbrennen

20 mg magensaftresistente Tabletten



Häufigkeit System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
			Gewichtsveränderungen		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Desorientiertheit (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Halluzinationen, Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlimmerung dieser Symptome, sofern sie vorher bestanden haben)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen, verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Trommelbauch und Völlegefühl, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen und Unwohlsein			mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Exanthem, Eruption, Pruritus	Urtikaria, Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Lichtempfindlichkeit, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), subakuter kutaner Lupus erythematosus, (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Hüft-, Handgelenks-, und Wirbelsäulenfraktur (siehe Abschnitt 4.4)	Gelenkschmerz, Muskelschmerz		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					interstitielle Nierenentzündung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur, periphere Ödeme		

¹ Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie kann mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4)

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

Es wurden Dosen 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: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, 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 Sulfenamid, 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 1 Woche 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Im nüchternen Zustand 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 5 Tage bis 2 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.

Klinische Wirksamkeit

In einer retrospektiven Analyse von 17 Studien mit 5.960 Patienten mit einer ösophagealen Refluxerkrankung (GORD), die mit 20 mg Pantoprazol in Form einer Monotherapie behandelt wurden, wurden die einen Säurerückfluss begleitenden Symptome wie Sodbrennen und Säurerückfluss nach einer standardisierten Methode ausgewertet. In den ausgewählten Studien musste jeweils mindestens 1 Säurerückfluss-Symptom innerhalb von 2 Wochen 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 erfuhren, zwischen 54,0 % und 80,6 % in der Pantoprazol-Gruppe. Nach 14 bzw. 28 Tagen wurde eine vollständige Linderung des Sodbrennens bei 62,9 % bis 88,6 % bzw. 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 Säurerückflusses erfuhren, 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 überlegen gegenüber Placebo und H₂-Rezeptor-Antagonisten und nicht schlechter im Vergleich zu anderen PPIs. 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-Time* (t_{lag}) herauf.

Verteilung

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

Biotransformation

Pantoprazol wird fast ausschließlich durch die Leber abgebaut.

Elimination

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

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 (Stadium 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.

Pantoprazol HEXAL® bei Sodbrennen

20 mg magensaftresistente Tabletten



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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die nicht-klinischen Daten 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, hochdosierten 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.

In einer peri-postnatalen Reproduktionsstudie an Ratten zur Beurteilung der Knochenentwicklung wurden Anzeichen von Toxizität bei den Nachkommen (Mortalität, geringeres mittleres Körpergewicht, geringere mittlere Körpergewichtszunahme und reduziertes Knochenwachstum) bei Expositionen (C_{max}) von ungefähr dem Doppelten der klinischen Exposition des Menschen beobachtet. Am Ende der Erholungsphase waren die Knochenparameter in allen Gruppen ähnlich und für die Körpergewichte zeigte sich nach einer arzneimittelfreien Erholungsphase ebenfalls eine Tendenz zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenjungen vor der Entwöhnung (bis zum Alter von 21 Tagen) berichtet, was schätzungsweise Säuglingen bis zu einem Alter von 2 Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas geringeren Dosen von 3 mg/kg wurden im Vergleich zu der niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie keine Nebenwirkungen festgestellt.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen.

Die Plazentagängigkeit wurde an der Ratte untersucht. Sie nimmt dabei mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration in Feten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon (Typ A) (Ph.Eur.)
- Hyprolöse
- Natriumcarbonat
- hochdisperses Siliciumdioxid

Überzug

- Hypromellose
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O
- Macrogol 400
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
- Polysorbat 80
- Ponceau-4R-Aluminiumsalz

Pantoprazol HEXAL® bei Sodbrennen

20 mg magensaftresistente Tabletten



- Chinolingelb-Aluminiumsalz
- Natriumdodecylsulfat
- Titandioxid
- Triethylcitrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

HDPE Behältnisse:

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/OPA/Alu/PVC-Blisterpackungen mit 7 und 14 magensaftresistenten Tabletten
und

HDPE-Behältnisse mit PP-Schraubverschluss mit integriertem Trockenmittel mit 14 magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

65168.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

19. Juni 2008

Datum der Verlängerung der Zulassung:

19. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig