Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pantoprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium 1,5 H_2O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol HEUMANN 20 mg 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 ist 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 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 HEUMANN 20 mg 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 HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen 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 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.
- sie in der Vergangenheit ein Magengeschwür oder eine gastrointestinale Operation hatten;
- 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;
- sie 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 über 55 Jahre, die täglich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren.

Patienten sollten keinen anderen Protonenpumpenhemmer oder H_2-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

Patienten, bei denen eine Endoskopie oder ein ^{13}C-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 Magensäure – einschließlich aufgrund 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 von gastrointestinalen Infektionen durch beispielsweise *Salmonellen*, *Campylobacter* oder *Clostridium difficile*.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs: severe cutaneous adverse reactions), einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Pantoprazol mit unbekannter Häufigkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Pantoprazol sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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 HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen 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 HEUMANN 20 mg 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 regelmäßiger Überwachung sollten betont werden.

Einfluss auf die Resorption von Vitamin B_{12}

Wie alle Säureblocker kann Pantoprazol die Resorption von Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Langzeitbehandlung von Patienten mit reduzierten Körperspeichern oder Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B_{12}-Resorption berücksichtigt werden, oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

Knochenfraktur

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

Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten und in den meisten Fällen von einem Jahr mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) wie Pantoprazol behandelt wurden, wurden selten Fälle von schwerer Hypomagnesiämie beobachtet. Es können schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie auftreten, wobei diese schleichend beginnen und übersehen werden können. Eine Hypomagnesiämie kann zu einer Hypocalcämie bzw. Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie (sowie die mit Hypomagnesiämie einhergehende Hypocalcämie und/oder Hypokaliämie) nach Zufuhr von Magnesium und Absetzen des PPI.

Bei Patienten, die voraussichtlich eine längere Behandlung benötigen oder PPI zusammen mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, die eine Hypomagnesiämie hervorrufen können (wie z. B. Diuretika), ist durch das medizinische Fachpersonal eine Messung des Magnesiumspiegels vor Beginn und regelmäßig während der PPI-Einnahme zu erwägen.

Pantoprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen enthält Natrium

Pantoprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorptionspharmakokinetik

Es ist möglich, dass Pantoprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen die Resorption von Wirkstoffen, deren Bioverfügbarkeit vom pH-Wert im Magen 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-Antikoagulantien (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-Antikoagulantien (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 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 Krebs und Psoriasis) ein vorübergehendes Absetzen von Pantoprazol in Erwägung gezogen werden.

Weitere Wechselwirkungsstudien
Pantoprazol wird über das Cytochrom P450-Enzymsystem in der Leber verstoffwechselt. 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.

Es besteht keine Wechselwirkung mit gleichzeitig verabreichten Antazida.

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Laboruntersuchungen
Es gibt Berichte über falsch-positive Ergebnisse bei einigen Urin-Screening-Tests für Tetrahydrocannabinol (THC) bei Patienten, die Pantoprazol erhalten. Eine alternative Bestätigungsmethode sollte in Betracht gezogen werden, um positive Ergebnisse zu verifizieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Präklinische Studien erbrachten keinen Hinweis auf eingeschränkte Fertilität oder teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Pantoprazol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit
Pantoprazol bzw. Pantoprazol-Metabolite sind in der Muttermilch nachgewiesen worden. Es ist nicht bekannt, ob Pantoprazol Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Pantoprazol darf 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 HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Es können jedoch Nebenwirkungen des Arzneimittels wie Schwindel und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten kein Kraftfahrzeug führen und keine 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 wurden für Pantoprazol bekannt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden die MedDRA Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

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 Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (inkl. anaphylaktische Reaktion und anaphylaktischer Schock)		

Häufigkeit Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterol); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie; Hypomagnesiämie; Hypocalcämie[(1)]; Hypokaliämie[(1)]
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlimmerung bestehender Symptome)	Desorientiertheit (und Verschlimmerungen bestehender Symptome)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei entsprechend veranlagten Patienten sowie die Verschlimmerung dieser Symptome, sofern sie vorher bestanden haben)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmezen; 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 Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ-GT)	erhöhtes Bilirubin		Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag/Exanthem/Eruption; Hautjucken	Urtikaria; Angioödeme		Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme, Lichtempfindlichkeit, subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Handgelenks-, Hüft- und Wirbelsäulenfraktur	Gelenkschmerz; Muskelschmerz		

Häufigkeit Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulo-interstitielle Nephritis (mit möglicher Progression bis zum Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein	erhöhte Körpertemperatur; peripheres Ödem		

(1) Hypocalcämie bzw. Hypokaliämie können mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) in Verbindung stehen.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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: 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 Sulphenamid, umgelagert und hemmt das H^+/K^+-ATPase-Enzym, das heißt 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 eine Befreiung von Sodbrennen und Magensäurerückfluss innerhalb von einer 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 Salzsäuresekretion 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, wie es in Tierversuchen vorgekommen ist, beim Menschen nicht beobachtet worden (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 und Sicherheit

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 ein 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 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 Säurerückflusses 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 Placebo und H_2RAs 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 beeinflusste die Bioverfügbarkeit (AUC oder C_{max}) nicht, erhöhte aber die Variabilität der lag-Zeit (t_{lag}).

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.

Besondere 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) verlängerte sich die Halbwertszeit auf Werte zwischen 3 h und 7 h, und die AUC-Werte erhöhten sich um den Faktor 3 – 6, während C_{max} gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 zunahm.

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 präklinischen 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 zum Alter von zwei Jahren entspricht. Die Relevanz dieses Befundes für die pädiatrische Population ist unklar. In einer früheren peri-postnatalen Studie an Ratten mit etwas geringeren Dosen wurden bei 3 mg/kg keine Nebenwirkungen festgestellt, verglichen mit der niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie. Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf eine teratogene Wirkung.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Crospovidon (Typ B)
Natriumcarbonat

Hyprolose
Calciumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Propylenglykol
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.) (enthält Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat)
Triethylcitrat
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister
Packungen mit 7 und 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

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

75264.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:	20. März 2009
Datum der Verlängerung der Zulassung:	22. März 2017

10. Stand der Information

12/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig