

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Pantoprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten
Pantoprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Pantoprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

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

Pantoprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten

Eine magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium 1,5 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette

Gelbe, ovale, bikonvexe magensaftresistente Tablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Pantoprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit.
- Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis.

Erwachsene

- Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen (siehe Abschnitt 4.4).

Pantoprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

- Refluxösophagitis

Erwachsene

- Eradikation von *H. pylori* in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera.
- Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Pantoprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Die empfohlene Dosierung ist 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol Heumann 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 Pantoprazol Heumann 20 mg einmal 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 mit einer magensaftresistenten Tablette Pantoprazol Heumann 20 mg pro Tag empfohlen, die bei einem Rezidiv auf 40 mg Pantoprazol erhöht werden kann. Für diesen Fall steht Pantoprazol Heumann 40 mg zur Verfügung. Nach der Abheilung des Rezidivs kann die Dosis wieder auf 20 mg Pantoprazol reduziert werden.

Erwachsene

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

Die empfohlene orale Dosierung ist 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol Heumann 20 mg pro Tag.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder unter 12 Jahren

Pantoprazol Heumann 20 mg wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur Einnahme.

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

Pantoprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Refluxösophagitis

1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol Heumann 40 mg täglich. In individuellen Fällen kann die Dosis auf 2 Tabletten täglich verdoppelt werden, besonders dann, wenn keine andere Therapie anspricht. Gewöhnlich ist für die Behandlung der Refluxöso-

phagitis ein vierwöchiger Behandlungszeitraum erforderlich. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Abheilung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht.

Erwachsene

Eradikation von *H. pylori* in Kombination mit zwei geeigneten Antibiotika

Bei *H. pylori* positiven Patienten mit Ulcus duodeni und ventriculi sollte die Eradikation des Keims durch eine Kombinationstherapie erfolgen. Bezüglich der lokalen Resistenzlage sowie der korrekten Anwendung und Verschreibung der Antibiotika sollten offizielle lokale Richtlinien (z. B. nationale Empfehlungen) beachtet werden. Je nach Resistenzbild werden zur Eradikation von *H. pylori* die folgenden Kombinationen empfohlen:

- 2-mal täglich 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol Heumann 40 mg + 2-mal täglich 1.000 mg Amoxicillin + 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin
- 2-mal täglich 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol Heumann 40 mg + 2-mal täglich 400–500 mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol) + 2-mal täglich 250–500 mg Clarithromycin
- 2-mal täglich 1 magensaftresistente Tablette Pantoprazol Heumann 40 mg + 2-mal täglich 1.000 mg Amoxicillin + 2-mal täglich 400–500 mg Metronidazol (oder 500 mg Tinidazol)

Im Falle der Kombinationstherapie zur Eradikation der *H. pylori*-Infektion ist die zweite Pantoprazol Heumann 40 mg Tablette 1 Stunde vor dem Abendessen einzunehmen. Die Kombinationstherapie wird im Regelfall über 7 Tage gegeben und kann um weitere 7 Tage bis zu einer Gesamtdauer von 2 Wochen verlängert werden. Falls eine Weiterbehandlung mit Pantoprazol zur Absicherung der Abheilung der Geschwüre angezeigt ist, sind die Dosierungsempfehlungen bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren zu beachten.

Kommt bei einem Patienten die Kombinationstherapie nicht in Betracht, z. B. weil der Patient *H. pylori* negativ ist, so gelten für die Monotherapie mit Pantoprazol Heumann 40 mg folgende Dosierungsrichtlinien:

Behandlung von Magengeschwüren

1 Tablette Pantoprazol Heumann 40 mg täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf andere Arzneimittel angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Pantoprazol Heumann 40 mg täglich). Gewöhnlich ist für die Behandlung von Magengeschwüren ein vierwöchiger Zeitraum erforderlich. Wenn dies nicht ausreicht, wird eine Abheilung normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen erreicht.

Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren

1 Tablette Pantoprazol Heumann 40 mg täglich. In Einzelfällen kann, insbesondere wenn bisher nicht auf eine Behandlung angesprochen wurde, die doppelte Dosis gegeben werden (Steigerung auf 2 Tabletten Pantoprazol Heumann 40 mg täglich). Gewöhnlich heilt ein Zwölffingerdarmgeschwür innerhalb von 2 Wochen ab. Wenn ein Be-

handlungszeitraum von 2 Wochen nicht ausreicht, wird eine Abheilung in fast allen Fällen innerhalb weiterer 2 Wochen erreicht.

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

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg (2 Tabletten Pantoprazol Heumann 40 mg) täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosierungen von mehr als 80 mg täglich ist die Tagesdosis auf eine zweimalige Gabe zu verteilen. Eine zeitweilige Erhöhung der Dosierung auf über 160 mg Pantoprazol täglich ist möglich; sie sollte jedoch nicht länger beibehalten werden, als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich. Bei Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, ist die Dauer der Behandlung nicht begrenzt und sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie klinisch erforderlich ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollte die Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol (1 Tablette Pantoprazol Heumann 20 mg) nicht überschritten werden. Pantoprazol Heumann 40 mg darf in der Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Funktionsstörungen der Leber nicht angewendet werden, da derzeit keine Daten bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit von Pantoprazol Heumann 40 mg in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Pantoprazol Heumann 40 mg darf nicht in der Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden, da derzeit keine Daten bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit von Pantoprazol Heumann 40 mg in der Kombinationstherapie bei diesen Patienten vorliegen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder unter 12 Jahren

Pantoprazol Heumann 40 mg wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur Einnahme.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberschäden sollten die Leberenzyme während der Behandlung mit Pantoprazol regelmäßig überwacht werden, vor allem während einer Langzeittherapie. Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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, wiederholtes 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

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom oder anderen Erkrankungen, die mit einer krankhaften Überproduktion von Magensäure einhergehen und einer Langzeitbehandlung bedürfen, besteht auch bei Pantoprazol, wie bei allen säurehemmenden Arzneimitteln, die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte insbesondere in der Langzeittherapie von Patienten bedacht werden, die Risikofaktoren für eine Vitamin B₁₂-Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B₁₂-Reserven haben, oder bei Auftreten von entsprechenden klinischen Symptomen.

Langzeitanwendung

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

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

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

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei

Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) 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 PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Frakturen

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Menschen oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10–40% erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter cutaner 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 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 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.

Zusätzlich für Pantoprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

Gleichzeitige Behandlung von NSAR

Die Anwendung von Pantoprazol Heumann 20 mg zur Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antirheumatika

(NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera sollte auf Patienten beschränkt werden, die einer fortgesetzten Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen, und die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von gastro-intestinalen Komplikationen haben. Das erhöhte Risiko sollte anhand individueller Risikofaktoren, z. B. hohes Alter (> 65 Jahre), früher aufgetretene gastroduodenale Ulzera oder Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bewertet werden.

Zusätzlich für Pantoprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten Kombinationstherapie

Bei der Kombinationstherapie sind die Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel zu beachten.

Pantoprazol Heumann enthält Natrium
Dieses Arzneimittel 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 Resorption

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

HIV-Proteasehemmer

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

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

Cumarin-Antikoagulantien (Phenprocoumon oder Warfarin)

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

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Behandlung mit hohen Dosen Methotrexat (z. B. 300 mg) zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren wurde

bei manchen Patienten ein Anstieg des Methotrexatpiegels im Blut berichtet. Daher sollte bei Anwendung hoher Dosen von Methotrexat z. B. bei Krebs und Psoriasis, das zeitweise Absetzen von Pantoprazol in Betracht gezogen werden.

Andere Interaktionsstudien

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

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

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

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

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

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

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren oder induzieren

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von Arzneimittel-Nebenwirkungen (UAWs) erwartet werden. Die am häufigsten berichteten UAWs sind Diarrhö und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Systemorganklasse					
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie; Panztyopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie; Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) Hypocalcämie ⁽¹⁾ Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlechterung)	Desorientiertheit (und Verschlechterung)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlechterung bei Vorbestehen dieser Symptome)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen; Schwindel	Geschmacksstörungen		Parästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen/ Verschwommensehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhö; Übelkeit/ Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme (Transaminasen; γ -GT)	erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung; Gelbsucht; Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag/Exanthem/ Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität; subakuter cutaner Lupus erythematodes (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⁾ Hypocalcämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

⁽²⁾ Muskelspasmen als Konsequenz einer Elektrolytstörung

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt. Es wurden bis zu 240 mg i. v. über 2 Minuten gegeben und gut vertragen. Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht ohne Weiteres dialysierbar. Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen,

können abgesehen von symptomatischer und unterstützender Behandlung keine spezifischen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpeninhibitoren, ATC-Code: A02B C02

Wirkmechanismus

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

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Parietalzelle in die aktive Form umgelagert und hemmt die H⁺/K⁺-ATPase, d.h. die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig

und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von 2 Wochen Symptombefreiheit erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H₂-Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, 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.

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pantoprazol wird rasch resorbiert. Bereits nach einmaliger oraler Gabe von 20 bzw. 40 mg Pantoprazol wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen von etwa 1–1,5 bzw. 2–3 µg/ml werden im Mittel ca. 2,0–2,5 bzw. 2,5 h nach Gabe erreicht und bleiben auch nach Mehrfachgabe konstant.

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 lineare Kinetik.

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 wurde nicht festgestellt. Lediglich die Variabilität der Lag-Time wird durch gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erhöht.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 h, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamer Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung). Der größte Teil der Metaboliten (ca. 80 %) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit das mit Sulfat konjugierte Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

Besondere Patientengruppen

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (inklusive Dialysepatienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Pantoprazol wird nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2–3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A, Child B) die Halbwertszeit auf

Werte zwischen 3–6 h für 20 mg bzw. 7–9 h für 40 mg verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 3–5 für 20 mg bzw. 5–7 für 40 mg erhöhen, nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 für 20 mg bzw. 1,5 für 40 mg zu.

Ältere Patienten

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und von C_{max} bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch 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

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

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

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

In 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 arznei-

mittelfreien 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 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 wurden bei 3 mg/kg keine Nebenwirkungen festgestellt, verglichen mit der niedrigen Dosis von 5 mg/kg in dieser Studie.

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.), Crospovidon (Typ B), Natriumcarbonat, Hypolose, Calciumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Propylenglycol, 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 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 14, 15, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 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 Zulassungen

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

Mitvertrieb:
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Pantoprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten
64961.00.00

Pantoprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten
64962.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen:
26.09.2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 17.10.2016

10. Stand der Information

12/2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt