

## 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<sub>2</sub>O).

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 aufeinander folgenden Tagen erforderlich sein. Sobald eine vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Die Behandlung sollte ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 Wochen andauern.

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

#### Besondere Patientengruppen

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Pantoprazol 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, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir (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, Erbrechen von Blut oder unter Teerstuhl leiden, da die Symptome einer ernsthaften Erkrankung vermindert und deren Diagnose verzögert werden können. 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<sub>2</sub>-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

Patienten, bei denen eine Endoskopie oder ein <sup>13</sup>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*.

#### 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.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Einfluss von Pantoprazol auf die Resorption anderer Arzneimittel

Aufgrund der tiefen und lang anhaltenden Inhibition der Magensäureproduktion, kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln herabsetzen, deren Bioverfügbarkeit pH-abhängig ist, z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und anderen Arzneimittel wie Erolotinib.

#### HIV-Arzneimittel (Atazanavir)

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

#### Cumarin-Antikoagulanzen

##### (Phenprocoumon oder Warfarin)

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind nach Markteinführung wenige Einzelfälle von Änderungen der Prothrombinzeit/INR während der gleichzeitigen Behandlung berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit/INR zu Beginn, am Ende 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.

#### Andere Interaktionsstudien

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolisierungswege 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, ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen.

Die Ergebnisse aus 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-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkungen.

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

#### 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 potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Pantoprazol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pantoprazol in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierstu-

dien zeigten, dass Pantoprazol in die Muttermilch übergeht. Pantoprazol 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 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. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden für Pantoprazol bekannt.

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

Siehe Tabelle 1

##### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

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

| Häufigkeit                                      | Gelegentlich  | Selten   | Sehr selten  | Nicht bekannt  |
|---|---|--|--|--|
| <b>Organsystem</b>                              |   |  |  |  |
| <b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b> |   | Agranulozytose   | Thrombozytopenie; Leukopenie; Pancytopenie                     |  |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>            |   | Überempfindlichkeit (inkl. anaphylaktische Reaktion und anaphylaktischer Schock)         |  |  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>    |   | Hyperlipidämie und erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterol); Gewichtsveränderungen |  | Hyponatriämie; Hypomagnesiämie; Hypocalciämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie; Hypokaliämie  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>              | 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) |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>           | Kopfschmerzen; Schwindel  | Geschmacksstörungen  |  | Parästhesie  |
| <b>Augenerkrankungen</b>                        |   | Sehstörungen/ verschwommenes Sehen   |  |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | Diarrhoe; Übelkeit/Erbrechen; Trommelbauch und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und Unwohlsein |  |  |  |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>            | erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, $\gamma$ -GT)   | erhöhtes Bilirubin   |  | Schädigung der Leberzellen, Gelbsucht, Leberversagen   |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

## Fortsetzung Tabelle

| Häufigkeit  | Gelegentlich                                    | Selten                                    | Sehr selten | Nicht bekannt  |
|---|---|---|-------------|--|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           | Ausschlag/<br>Exanthem/<br>Eruption; Hautjucken | Urtikaria; Angioödem                      |             | Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Lichtempfindlichkeit; subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4) |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |   | Gelenkschmerz; Muskelschmerz              |             | Muskelkrämpfe durch Elektrolytstörungen  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |   |   |             | interstitielle Nierenentzündung (möglicherweise Verschlechterung bis hin zum Nierenversagen)   |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |   | Gynäkomastie                              |             |  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Schwäche, Müdigkeit und Unwohlsein              | erhöhte Körpertemperatur; peripheres Ödem |             |  |

#### 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 cyclisches Sulphenamid, umgelagert und hemmt das  $H^+/K^+$ -ATPase-Enzym, das die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen ist. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird eine Befreiung von Sodbrennen und Magensäurerückfluss innerhalb von zwei Wochen erreicht. Pantoprazol reduziert die Magensäure, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zur Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

Bei Nüchternheit steigen die Gastrinwerte unter Pantoprazol an. Bei kurzzeitiger

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

#### 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 Säurereflux begleitenden Symptome wie Sodbrennen und Säurerückfluss nach einer standardisierten Methode ausgewertet. In den ausgewählten Studien musste jeweils mindestens 1 Säurerückfluss-Symptom innerhalb von 1 Woche verzeichnet werden. Die Diagnose von GORD basierte in diesen Studien auf endoskopischer Beurteilung, mit Ausnahme einer Studie, in der die Einbeziehung der Patienten ausschließlich auf der Symptomatik basierte.

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

Bei der vollständigen Linderung des Säurerückflusses wurden ähnliche Ergebnisse wie beim Sodbrennen erzielt. Nach 7 Tagen lag der Prozentsatz der Patienten, die eine vollständige Linderung des 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  $H_2$ RAs überlegen 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  $\mu$ g/ml wird im Durchschnitt 2–2,5 h nach Anwendung ( $t_{max}$ ) einer oralen Einzeldosis von 20 mg erreicht. Diese Werte bleiben bei einer Mehrfachdosis unverändert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit (AUC oder  $C_{max}$ ) nicht, setzt aber die Variabilität der lag-Zeit ( $t_{lag}$ ) herauf.

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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 verlängerter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Protonenpumpen in der Belegzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit

der viel längeren Wirkdauer (Säuresekre-  
tionshemmung).

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

#### **Spezielle Patientengruppen**

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

##### Eingeschränkte Leberfunktion

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

##### Ältere Patienten

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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 Magenkarzinomen 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.

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

### **6. Pharmazeutische Angaben**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.), Crospovidon (Typ B), Natriumcarbonat, Hypromellose, Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Titan-dioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$   $H_2O$  (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**

36 Monate

#### **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**

##### **Aluminium/Aluminium-Blister**

Originalpackungen 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  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
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

### **10. Stand der Information**

09/2015

### **11. Verkaufsabgrenzung**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt