



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rifun 20 mg magensaftresistente Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten  
Gelbe, ovale, bikonvexe magensaftresistente Tablette mit einseitiger brauner Bedruckung „P 20“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Rifun 20 mg wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet für:*

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

*Rifun 20 mg wird bei Erwachsenen angewendet für:*

- 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).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*  
Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Die empfohlene Dosierung ist eine Rifun 20 mg Tablette 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 20 mg Pantoprazol einmal täglich behandelt werden (on-demand-Therapie). Wenn eine ausreichende Kontrolle der Symptome durch eine bedarfsorientierte Behandlung nicht aufrecht erhalten 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 Rifun 20 mg Tablette pro Tag empfohlen, die bei einem Rezidiv auf 40 mg Pantoprazol pro Tag erhöht werden kann. Für diesen Fall stehen Pantoprazol 40 mg Tabletten zur Verfügung. Nach der Abheilung des Rezidivs kann die Dosis wieder auf Rifun 20 mg Tabletten reduziert werden.

#### *Erwachsene*

Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risiko-

patienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. Die empfohlene orale Dosierung ist eine Rifun 20 mg Tablette pro Tag.

#### Besondere Patientengruppen

*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*

Rifun 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

Zum Einnehmen. 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, vor allem während einer Langzeittherapie, regelmäßig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Leberenzyme sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Behandlung mit NSAR

Die Anwendung von Rifun 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 gastrointestinalen 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.

#### Bösartige Magenkrankungen

Ein symptomatisches Ansprechen auf Pantoprazol kann die Symptome bösartiger Magenkrankungen maskieren und so die Diagnosestellung verzögern. Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z. B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Meläna) 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 Resorption 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 B<sub>12</sub>-Resorption

Wie bei allen säurehemmenden Arzneimitteln besteht auch bei Pantoprazol die Möglichkeit, dass es durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies sollte in der Langzeittherapie von Patienten bedacht werden, die besonderen Risikofaktoren für eine Vitamin B<sub>12</sub>-Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B<sub>12</sub>-Reserven haben, oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

#### Langzeitanwendung

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

#### Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Eine Behandlung mit Rifun 20 mg kann zu einem leicht erhöhten Risiko für bakterielle gastrointestinale Infektionen wie *Salmonellen* und *Campylobacter* oder *C. difficile* führen.

#### Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde selten bei Patienten berichtet, die für mindestens drei 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 PPI.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPI 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.

#### *Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)*

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs: severe cutaneous adverse reactions), einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale 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.

#### *Subakut 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, Rifun 20 mg 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 Rifun 20 mg mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

#### *Rifun 20 mg enthält Natrium*

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption*  
Aufgrund der profunden und lang anhaltenden Inhibierung der Magensäureproduktion kann Pantoprazol die Resorption von Arz-

neimitteln beeinflussen, bei denen ein saurer Magen-pH-Wert ein wichtiger Faktor für die orale Bioverfügbarkeit 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 Resorption 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, werden engmaschige medizinische Kontrolluntersuchungen (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 nicht die Pharmakokinetik von Warfarin, Phenprocoumon oder den INR-Wert. 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 enthält, 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-Glycoprotein 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.

#### *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*

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fetale/neonatale Toxizität durch Pantoprazol hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Rifun 20 mg 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 Rifun 20 mg unterbrochen/auf die Therapie mit Rifun 20 mg verzichtet wird, sollten daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Rifun 20 mg 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.

Tabelle 1 führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen in folgender Häufigkeitsangabe an:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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 Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Systemorgan-klasse</b>					
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie	
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); Hypokalzämie <sup>(1)</sup> ; Hypokaliämie <sup>(1)</sup>
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)	Diarrhoe; Übelkeit/Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, $\gamma$ -GT)	Erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung; Gelbsucht; Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag/Exanthem/Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angioödem		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom (TEN); Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); Erythema multiforme; Photosensibilität; Subakut kutaner Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie; Myalgie		Muskelspasmen <sup>(2)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Tubulo-interstitielle Nephritis (TIN) (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		

<sup>(1)</sup> Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie können mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4)

<sup>(2)</sup> Muskelspasmen als Konsequenz einer Elektrolytstörung

#### 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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

#### 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: Protonenpumpenhemmer, ATC Code: A02BC02

##### 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 Symptomfreiheit erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der 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 Wirkung

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 Gastrinpiegel 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 mg Pantoprazol wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die maximalen Serumkonzentrationen von etwa 1–1,5 µg/ml werden im Mittel ca. 2,0–2,5 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 von 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 verlangsamttem 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 verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 3–5 erhöhen, nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,3 zu.

##### *Ältere Patienten*

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und von C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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. Darüberhinaus 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 Folgeaktion 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 arzneimittelfreien Erholungsphase ebenfalls eine Tendenz zur Reversibilität. Die erhöhte Mortalität wurde nur bei Rattenjungern 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 teratogene Wirkungen.

Die Plazentagängigkeit wurde an Ratten 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

*Kern:*  
Natriumcarbonat (wasserfrei)  
Mannitol (E 421)

Crospovidon  
Povidon K 90  
Calciumstearat

#### Überzug:

Hypromellose  
Povidon K 25  
Titandioxid (E 171)  
Gelbes Eisenoxid (E 172)  
Propylenglycol (E 1520)  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)  
Polysorbat 80  
Natriumdodecylsulfat  
Triethylcitrat

#### Drucktinte:

Schellack  
Rotes Eisenoxid (E 172)  
Schwarzes Eisenoxid (E 172)  
Gelbes Eisenoxid (E 172)  
Konzentrierte Ammoniaklösung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen  
3 Jahre.

Flaschen  
Ungeöffnet: 3 Jahre.  
Nach Anbruch: 120 Tage.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE Flaschen mit LDPE Schraubverschluss mit

7 magensaftresistenten Tabletten  
10 magensaftresistenten Tabletten  
14 magensaftresistenten Tabletten  
15 magensaftresistenten Tabletten  
24 magensaftresistenten Tabletten  
28 magensaftresistenten Tabletten  
30 magensaftresistenten Tabletten  
48 magensaftresistenten Tabletten  
49 magensaftresistenten Tabletten  
56 magensaftresistenten Tabletten  
60 magensaftresistenten Tabletten  
84 magensaftresistenten Tabletten  
90 magensaftresistenten Tabletten  
98 magensaftresistenten Tabletten  
98 (2 × 49) magensaftresistenten Tabletten  
100 magensaftresistenten Tabletten  
112 magensaftresistenten Tabletten

Klinikpackungen mit

50 magensaftresistenten Tabletten  
56 magensaftresistenten Tabletten  
84 magensaftresistenten Tabletten  
90 magensaftresistenten Tabletten  
112 magensaftresistenten Tabletten  
140 magensaftresistenten Tabletten  
140 (10 × 14), (5 × 28) magensaftresistenten Tabletten  
150 (10 × 15) magensaftresistenten Tabletten  
280 (20 × 14), (10 × 28) magensaftresistenten Tabletten  
500 magensaftresistenten Tabletten  
700 (5 × 140) magensaftresistenten Tabletten

Blisterpackungen (ALU/ALU-Blister) ohne Kartonverstärkung mit  
Blisterpackungen (ALU/ALU-Blister) mit Kartonverstärkung (PocketPack) mit

7 magensaftresistenten Tabletten  
10 magensaftresistenten Tabletten  
14 magensaftresistenten Tabletten  
15 magensaftresistenten Tabletten  
24 magensaftresistenten Tabletten  
28 magensaftresistenten Tabletten  
30 magensaftresistenten Tabletten  
48 magensaftresistenten Tabletten  
49 magensaftresistenten Tabletten  
56 magensaftresistenten Tabletten  
60 magensaftresistenten Tabletten  
84 magensaftresistenten Tabletten  
90 magensaftresistenten Tabletten  
98 magensaftresistenten Tabletten  
98 (2 × 49) magensaftresistenten Tabletten  
100 magensaftresistenten Tabletten  
112 magensaftresistenten Tabletten  
168 magensaftresistenten Tabletten

Klinikpackungen mit

50 magensaftresistenten Tabletten  
56 magensaftresistenten Tabletten  
84 magensaftresistenten Tabletten  
90 magensaftresistenten Tabletten  
112 magensaftresistenten Tabletten  
140 magensaftresistenten Tabletten  
50 (50 × 1) magensaftresistenten Tabletten  
140 (10 × 14), (5 × 28) magensaftresistenten Tabletten  
150 (10 × 15) magensaftresistenten Tabletten  
280 (20 × 14), (10 × 28) magensaftresistenten Tabletten  
500 magensaftresistenten Tabletten  
700 (5 × 140) magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

**Takeda GmbH**  
Byk-Gulden-Straße 2  
78467 Konstanz  
Tel.: 0800 8253325  
Fax: 0800 8253329  
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

43405.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28.07.1998

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
17.02.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2023



**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt