

## 1. IME ZDRAVILA

Controloc 20 mg gastrorezistentne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg pantoprazola (v obliki natrijevega seskvihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta (tableta)

Rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z rjavo oznako "P20" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Controloc je pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, indicirano za:

- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni.
- dolgotrajno zdravljenje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa.

Zdravilo Controloc je pri odraslih indicirano za:

- preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika zaradi uporabe neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil pri ogroženih bolnikih, ki potrebujejo neprekinjeno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (glejte poglavje 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši*

#### Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolezen

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Controloc je ena 20-mg tableta na dan. Simptomi se običajno ublažijo v 2-4 tednih. Če to ne zadošča, se simptomi nato navadno ublažijo v naslednjih 4 tednih. Po umiritvi simptomov se njihovo pojavljanje lahko obvladuje z uporabo ene 20-mg tablete enkrat na dan po potrebi. Če z zdravljenjem po potrebi simptomov ni mogoče zadovoljivo nadzirati, se lahko razmisli o trajnem zdravljenju.

#### Dolgotrajno zdravljenje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa

Priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Controloc za dolgotrajno zdravljenje je ena 20-mg tableta na dan. V primeru ponovitve se odmerek lahko poveča na 40 mg pantoprazola na dan, za kar so na voljo Controloc 40 mg tablete. Po ozdravitvi ponovitve se odmerek lahko zopet zmanjša na eno Controloc 20 mg tableto.

#### *Odrasli*

Preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika zaradi uporabe neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil pri ogroženih bolnikih, ki potrebujejo neprekinjeno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Controloc je ena 20-mg tableta na dan.

## Posebne skupine bolnikov

### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek pantoprazola ne sme biti večji od 20 mg (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### *Starostniki*

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Controloc pri otrocih, mlajših od 12 let, ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

## Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti. Tablete je treba pogoltniti cele skupaj z vodo 1 uro pred obrokom.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba med zdravljenjem s pantoprazolom redno spremljati jetrne encime, še posebej v primeru dolgotrajnega zdravljenja. V primeru povečanja vrednosti jetrnih encimov je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

### *Sočasna uporaba z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili*

Uporabo zdravila Controloc 20 mg za preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika zaradi zdravljenja z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, je treba omejiti na bolnike, ki potrebujejo neprekinjeno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in imajo visoko tveganje za pojav gastrointestinalnih zapletov. Tveganje je treba oceniti na osnovi dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku, npr. višja starost (nad 65 let), anamnestični podatki o razjedi želodca ali dvanajstnika ali krvavitvi iz zgornjega dela prebavil.

### *Maligna neoplazma želodca*

Zdravljenje s pantoprazolom lahko zakrije simptome maligne neoplazme želodca in prepreči pravočasno diagnosticiranje. V primeru pojava katerega koli alarmantnega simptoma (npr. znatna nenamerna izguba telesne mase, ponavljajoče se bruhanje, disfagija, hematemeza, anemija ali melena) in v primeru želodčne razjede ali suma nanjo je treba izključiti maligno obolenje.

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne minejo, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah.

### *Sočasna uporaba z zaviralci proteaze virusa HIV*

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### *Vpliv na absorpcijo vitamina B12*

Pantoprazol lahko, tako kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zaradi hipoklorhidrije ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (ciankobalamina). To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 oziroma bolnikov, pri katerih se pojavijo zadevni klinični simptomi.

#### *Dolgotrajno zdravljenje*

V primeru dolgotrajnega zdravljenja, še posebej, če zdravljenje presega obdobje 1 leta, je treba bolnike redno nadzirati.

#### *Bakterijske okužbe prebavil*

Pri zdravljenju z zdravilom Controloc se lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* ali *C. difficile*.

#### *Hipomagneziemija*

Pri bolnikih, ki so se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravili najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o pojavu hude hipomagneziemije. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, vendar pa je njihov začetek lahko pritajen in se jih zato lahko spregleda. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini prizadetih bolnikov se hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljša po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, pri katerih se predvideva dolgotrajno zdravljenje, ali pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o določanju vrednosti magnezija pred uvedbo zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

#### *Zlomi kosti*

Zaviralci protonske črpalke, še posebej, če se jih uporablja v velikih odmerkih in dlje časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali ob prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke celokupno tveganje za zlome povečajo za od 10 do 40 %. To povečanje je deloma lahko tudi posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolnike s tveganjem za osteoporozo je treba zdraviti v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa je treba tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

#### Resni neželeni učinki na koži (SCAR)

V povezavi s pantoprazolom so z neznano pogostostjo poročali o resnih neželenih učinkih na koži (SCAR), vključno z multifornim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo ter sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba pantoprazol nemudoma ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

#### *Subakutni kožni eritematozni lupus*

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgija, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Controloc. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

#### *Vpliv na laboratorijske preiskave*

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Controloc (glejte

poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrne v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke.

#### Zdravilo Controloc vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Zdravila s pH odvisno farmakokinetiko absorpcije

Zaradi izrazitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol znatno vpliva na absorpcijo peroralnih zdravil, katerih biološka razpoložljivost je odvisna od pH vrednosti želodčnega soka, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, in druga zdravila, kot je erlotinib.

#### Zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Če je kombinacija zaviralcev proteaze virusa HIV z zaviralcem protonске črpalke po presoji neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje (npr. virusnega bremena). Odmerek 20 mg pantoprazola na dan naj ne bo presežen. Odmerek zaviralca proteaze virusa HIV bo morda treba prilagoditi.

#### Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ali varfarin)

Pri sočasni uporabi pantoprazola in varfarina ali fenprokumona vplivov na farmakokinetiko varfarina in fenprokumona ali vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*) niso opazili. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci protonске črpalke in varfarinom ali fenprokumonom, poročali o povečanju vrednosti INR in podaljšanju protrombinskega časa. Povečanje vrednosti INR in podaljšanje protrombinskega časa lahko povzroči nenormalno krvavitev in celo smrt. Bolnike, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bo morda treba nadzirati glede povečanja vrednosti INR in podaljšanja protrombinskega časa.

#### Metotreksat

Pri sočasni uporabi visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonске črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju vrednosti metotreksata. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata, npr. pri zdravljenju raka ali psoriaze, bo zdravljenje s pantoprazolom morda treba začasno prekiniti.

#### Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se obširno presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokroma P450. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

Študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se prav tako presnavljajo po teh poteh, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, niso pokazale klinično pomembnih interakcij.

Interakcij med pantoprazolom in drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo s pomočjo istega encimskega sistema, ni mogoče izključiti.

Rezultati iz različnih študij medsebojnega delovanja kažejo, da pantoprazol ne vpliva na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot sta kofein in teofilin), CYP2C9 (kot so piroksikam, diklofenak in naproksen), CYP2D6 (kot je metoprolol), CYP2E1 (kot je etanol), prav tako pa ne vpliva na s p-glikoproteinom pogojeno absorpcijo digoksina.

Pri sočasnem jemanju antacidov ne prihaja do medsebojnega delovanja.

Izvedene so bile tudi študije medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi pantoprazola in posameznih antibiotikov (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Klinično pomembnih interakcij niso odkrili.

#### Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, verjetno lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki pantoprazola ali bolnikih z okvaro jeter, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjšajo plazemske koncentracije zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo preko teh encimskih sistemov.

#### Interakcije med zdravilom in laboratorijskim testom

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih nekaterih presejalnih testov urina za tetrahidrokanabinol (THC) pri bolnikih, ki prejemajo pantoprazol. Za preverjanje pozitivnih rezultatov je treba razmisliti o alternativni potrditveni metodi.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost pantoprazola.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Controloc bolje izogibati.

#### Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko samic. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko, prejeta pa so bila poročila o izločanju v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Controloc, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Controloc za mater.

#### Plodnost

Raziskave na živalih niso pokazale zmanjšanja plodnost po dajanju pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Controloc nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavijo se lahko neželeni učinki, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V tem primeru bolniki ne smejo voziti vozil ali upravljati s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Pojav neželenih učinkov se lahko pričakuje pri 5 % zdravljenih bolnikov.

V tabeli v nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi pantoprazola. Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, ni bilo mogoče določiti, zato so le-ti navedeni v kategoriji pogostnosti "neznana".

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola v kliničnih preskušanjih in med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

<b>Pogostnost</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana</b>
<b>Organski sistem</b>					
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombocitopenija, levkopenija, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemije in zvišana vrednost lipidov (trigliceridi, holesterol), spremembe telesne mase		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4), hipokalcemija <sup>(1)</sup> , hipokaliemija <sup>(1)</sup>
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije, zmedenost (predvsem pri bolnikih s predispozicijo in tudi poslabšanje teh simptomov, če so že prisotni)
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	motnje okušanja		parestezija
Očesne bolezni	polipi fundičnih žlez (benigni)		motnje vida / zamegljen vid		
Bolezni prebavil		driska, navzea / bruhanje, napihovanje in napenjanje v trebuhu, zaprtost, suha usta, bolečina in neugodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana vrednost jetrnih encimov (aminotransferaze, $\gamma$ -GT)	zvišana vrednost bilirubina		okvara jeter, zlatenica, odpoved jeter

Pogostnost / Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj / eksantem / erupcije, srbenje	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), multiformni eritem, fotosenzitivnost, subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija, mialgija		mišični krči <sup>(2)</sup>
Bolezni sečil					tubulointersticijsk i nefritis (TIN) (z možnim napredovanjem v odpoved ledvic)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost in splošno slabo počutje	zvišana telesna temperatura, periferni edem		

1. Hipokalcemija in/ali hipokaliemija je lahko povezana s pojavom hipomagnezije (glejte poglavje 4.4)

2. Mišični krči kot posledica neravnovesja elektrolitov

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.

Sistemska izpostavljenost pri odmerkih do 240 mg, apliciranih intravensko v 2 minutah, so preiskovanci dobro prenašali.

Pantoprazol je pretežno vezan na proteine, zato se ga težko odstrani z dializo.

V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve, razen simptomatskega in podpornega zdravljenja, drugih posebnih priporočil za zdravljenje ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC02

#### Mehanizem delovanja

Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu, s specifičnim zaviranjem protonske črpalke parietalnih celic.

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko pretvori v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira  $H^+$ ,  $K^+$  ATPazni encim, to je končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje tako na bazalno kot tudi stimulirano izločanje kisline. Simptomi pri večini bolnikov izzvenijo v 2 tednih. Kot drugi zaviralci protonske črpalke in antagonisti histaminskih receptorjev  $H_2$  tudi pantoprazol zmanjša kislost v želodcu in posledično sorazmerno z znižanjem kislosti zviša vrednosti gastrina. Zvišanje vrednosti gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od celičnega receptorja, lahko zavira izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi učinkovinami (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek je enak ne glede na to, ali se zdravilo uporablja peroralno ali intravensko.

#### Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina, izmerjene na tešče, se po uporabi pantoprazola zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti običajno ne presegajo normalne zgornje meje. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se vrednosti gastrina v večini primerov podvojijo. Do prekomernega povečanja pride le v posameznih primerih. Posledično pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov pride do rahlega ali zmernega porasta števila specifičnih želodčnih endokrinih (ECL) celic (enostavna do adenomatozna hiperplazija). V dosedanjih študijah pri ljudeh niso opazili tvorbe karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih ugotovili pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

Pri dolgotrajnem zdravljenju s pantoprazolom, ki presega obdobje enega leta, ne moremo popolnoma izključiti vpliva na endokrine parametre ščitnice, ki so ga ugotovili pri študijah na živalih.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Pantoprazol se hitro absorbira. Največja koncentracija v plazmi je dosežena že po enkratnem 20-mg peroralnem odmerku. Največja koncentracija v serumu, ki je v povprečju dosežena od 2,0 do 2,5 ure po uporabi odmerka, znaša približno od 1 do 1,5  $\mu\text{g/ml}$ . Te vrednosti se pri ponavljajočem se odmerjanju ne spremenijo. Farmakokinetika po enkratnem ali ponavljajočem se odmerku se ne razlikuje. V razponu odmerkov od 10 do 80 mg je plazemska kinetika pantoprazola linearna, in sicer tako pri peroralni kot intravenski uporabi.



Absolutna biološka uporabnost tablete znaša približno 77 %. Uporaba skupaj s hrano ne vpliva na vrednost AUC, največjo koncentracijo v serumu in s tem na biološko uporabnost. Pri uporabi skupaj s hrano se poveča le variabilnost časovnega zamika.

#### Porazdelitev

Vezava pantoprazola na beljakovine v serumu je približno 98-odstotna. Volumen porazdelitve znaša približno 0,15 l/kg.

#### Biotransformacija

Učinkovina se skoraj izključno presnavlja v jetrih. Glavna presnovna pot je demetilacija s CYP2C19 in naknadna sulfatna konjugacija, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo s CYP3A4.

#### Izločanje

Končni razpolovni čas znaša približno 1 uro, očistek pa je približno 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je bil čas izločanja daljši. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko znotraj parietalnih celic, razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim časom trajanja delovanja (zaviranje izločanja kisline).

Glavna pot izločanja presnovkov pantoprazola so ledvice (približno 80 %), preostanek se izloči z blatom. Glavni presnovek tako v serumu kot v urinu je dezmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni veliko daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Slabi presnavljalci*

Približno 3 % evropskega prebivalstva nima funkcionalnega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabe presnavljalce. Pri teh posameznikih presnovno pantoprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po enkratnem 40-mg odmerku pantoprazola je bila pri slabih presnavljalcih povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa približno 6-krat večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobri presnavljalci). Srednje najvišje koncentracije v plazmi so bile večje za približno 60 %. Te ugotovitve ne vplivajo na odmerjanje pantoprazola.

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (vključno z bolniki na dializi) odmerka pantoprazola ni treba zmanjšati. Razpolovni čas pantoprazola je kratek, tako kot pri zdravih osebah. Dializa odstrani le zelo majhne količine pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek zmerno daljši razpolovni čas (od 2 do 3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne prihaja do kopičenja.

##### *Okvara jeter*

Čeprav se pri bolnikih s cirozo jeter (razreda A in B po Childu), v primerjavi z zdravimi osebami, razpolovni čas podaljša za od 3 do 6 ur in vrednosti AUC zvišajo za faktor 3-5, se največja koncentracija v serumu komaj opazno zviša, in sicer za faktor 1,3.

##### *Starostniki*

Pri starejših prostovoljcih so v primerjavi z mlajšimi osebami opazili rahel porast vrednosti AUC in  $C_{max}$ , vendar pa zvišanje ni bilo klinično pomembno.

##### *Pediatrična populacija*

Pri uporabi enkratnih peroralnih odmerkov 20 mg ali 40 mg pantoprazola so se vrednosti AUC in  $C_{max}$  pri otrocih, starih od 5 do 16 let, gibale v razponu vrednosti pri odraslih.

Pri uporabi enkratnih intravenskih odmerkov 0,8 ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih, starih od 2 do 16 let, niso ugotovili pomembne povezave med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. Vrednost AUC in volumen porazdelitve sta bila v skladu s podatki pri odraslih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so v dveletnih študijah karcinogenosti ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so v predželodcu podgan odkrili ploščatocelične papilome. Mehanizem nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzimidazoli so natančno preučili in zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno zvišano raven gastrina v serumu, ki se pojavi pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki. V dveletnih študijah pri glodavcih so pri podganah in mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, kar naj bi bila posledica močno povečanega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

V skupini podgan, ki so prejemale največje odmerke (200 mg/kg), so opazili rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici. Pojavnost teh novotvorb je povezana s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroči pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku nizki, ni pričakovati neželenih učinkov na ščitnico.

V peri-postnatalni reproduktivni študiji na podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti (Cmax), ki je približno 2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh, opaženi znaki toksičnosti za potomce (umrljivost, nižja povprečna telesna masa, nižji povprečni prirast telesne mase in slabša rast kosti). Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti podobni v vseh skupinah, trend prirastka telesne mase pa je po obdobju brez zdravlila nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri dojenih podganjih mladičih (do 21 dni starosti), kar glede na oceno pri ljudeh ustreza otrokom do dveh let. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasen. Pri predhodni peri-postnatalni študiji pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih, 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom 5 mg/kg v tej študiji, ni bilo pojava neželenih učinkov. Raziskave niso pokazale zmanjšanja plodnosti ali teratogenih učinkov.

Prehajanje skozi placento so raziskovali pri podganah in ugotovili, da se povečuje s trajanjem brejosti. Posledično se koncentracija pantoprazola v plodu neposredno pred rojstvom poveča.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro

brezvodni natrijev karbonat  
manitol (E421)  
krospovidon  
povidon K90  
kalcijev stearat

#### Obloga

hipromeloza  
povidon K25  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
propilenglikol (E1520)  
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)  
polisorbat 80  
natrijev lavrilsulfat  
trietilcitrat

## Tiskarsko črnilo

šelak

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

koncentrirana raztopina amoniaka

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

### Pretisni omoti

3 leta

### Plastenke

Pred prvim odprtjem: 3 leta

Po prvem odprtju: 120 dni

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

HDPE plastenke z LDPE navojno zaporko.

7 gastrorezistentnih tablet  
10 gastrorezistentnih tablet  
14 gastrorezistentnih tablet  
15 gastrorezistentnih tablet  
24 gastrorezistentnih tablet  
28 gastrorezistentnih tablet  
30 gastrorezistentnih tablet  
48 gastrorezistentnih tablet  
49 gastrorezistentnih tablet  
56 gastrorezistentnih tablet  
60 gastrorezistentnih tablet  
84 gastrorezistentnih tablet  
90 gastrorezistentnih tablet  
98 gastrorezistentnih tablet  
98 (2x49) gastrorezistentnih tablet  
100 gastrorezistentnih tablet  
112 gastrorezistentnih tablet

Bolnišnično pakiranje:

50 gastrorezistentnih tablet  
56 gastrorezistentnih tablet  
84 gastrorezistentnih tablet  
90 gastrorezistentnih tablet  
112 gastrorezistentnih tablet  
140 gastrorezistentnih tablet  
140 (10x14) (5x28) gastrorezistentnih tablet  
150 (10x15) gastrorezistentnih tablet

280 (20x14), (10x28) gastrorezistentnih tablet  
500 gastrorezistentnih tablet  
700 (5x140) gastrorezistentnih tablet

Pretisni omot (ALU/ALU pretisni omot) brez kartonske opore.

Pretisni omot (ALU/ALU pretisni omot) s kartonsko oporo (oblika listnice).

7 gastrorezistentnih tablet  
10 gastrorezistentnih tablet  
14 gastrorezistentnih tablet  
15 gastrorezistentnih tablet  
24 gastrorezistentnih tablet  
28 gastrorezistentnih tablet  
30 gastrorezistentnih tablet  
48 gastrorezistentnih tablet  
49 gastrorezistentnih tablet  
56 gastrorezistentnih tablet  
60 gastrorezistentnih tablet  
84 gastrorezistentnih tablet  
90 gastrorezistentnih tablet  
98 gastrorezistentnih tablet  
98 (2x49) gastrorezistentnih tablet  
100 gastrorezistentnih tablet  
112 gastrorezistentnih tablet  
168 gastrorezistentnih tablet

Bolnišnično pakiranje:

50 gastrorezistentnih tablet  
56 gastrorezistentnih tablet  
84 gastrorezistentnih tablet  
90 gastrorezistentnih tablet  
112 gastrorezistentnih tablet  
140 gastrorezistentnih tablet  
50 (50x1) gastrorezistentnih tablet  
140 (10x14) (5x28) gastrorezistentnih tablet  
150 (10x15) gastrorezistentnih tablet  
280 (20x14), (10x28) gastrorezistentnih tablet  
500 gastrorezistentnih tablet  
700 (5x140) gastrorezistentnih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/96/00418/001-019, H/96/00418/021-089, H/96/00418/167-168, H/96/00418/173-176.

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. junij 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 04. februar 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. 4. 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani: <http://www.cbz.si>