

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1 IME ZDRAVILA

Acipan Control 20 mg gastrorezistentne tablete

### 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 1 mikrogram azo barvila rdeče 4R (E 124).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Obložena, ovalna, rumena tableta velikosti približno 8,9 x 4,6 mm.

### 4 KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Acipan Control je indicirano za kratkotrajno zdravljenje simptomov gastroezofagealnega refluksa (npr. zgaga, regurgitacija kisline) pri odraslih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg pantoprazola (ena tableta) na dan.

Mogoče bo za izboljšanje simptomov treba jemati tablete 2 do 3 zaporedne dni. Ko simptomi popolnoma izginejo, je treba z zdravljenjem prenehati.

Brez posvetovanja z zdravnikom zdravljenje ne sme biti daljše od 4 tednov.

Če se po 2 tednih neprekinjenega zdravljenja ne pojavi olajšanje simptomov, naj se bolnik posvetuje z zdravnikom.

##### *Posebne skupine bolnikov*

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Pediatrična populacija*

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Acipan Control ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

##### Način uporabe

Tablet zdravila Acipan Control se ne sme žvečiti ali drobiti. Treba jih je pogoltniti cele z nekaj tekočine pred obrokom.

### 4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od pH želodčne kisline, kot sta atazanavir in nelfinavir, zaradi znatnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.5).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če:

- se pojavijo nenamerna izguba telesne mase, anemija, gastrointestinalna krvavitev, disfagija, če pogosto bruhamo ali v izbljuvkih opazijo kri, ker lahko zdravljenje s pantoprazolom ublaži simptome resnejšega stanja in s tem povzroči zakasnitev diagnoze. V takih primerih je treba izključiti možnost malignosti.
- so v preteklosti imeli želodčno razjedo ali kirurški poseg na prebavilih.
- se že 4 tedne ali dlje neprekinjeno simptomatsko zdravijo zaradi prebavnih motenj ali zgage.
- imajo zlatenico, okvarjeno delovanje jeter ali bolezen jeter.
- imajo katero koli drugo resno bolezen, ki vpliva na splošno počutje.
- so starejši od 55 let in so se jim pojavili novi simptomi ali so se ti nedavno spremenili.

Bolniki z dolgotrajnimi ponavljajočimi se simptomi prebavnih motenj ali zgage morajo redno obiskovati zdravnika. Predvsem bolniki, starejši od 55 let, ki vsakodnevno jemljejo katero koli zdravilo za lajšanje prebavnih motenj ali zgage, ki so ga dobili brez recepta, morajo o tem obvestiti farmacevta ali zdravnika.

Bolniki ne smejo sočasno jemati drugih zaviralcev protonske črpalke ali antagonistov H<sub>2</sub>.

Pred začetkom jemanja tega zdravila se morajo bolniki posvetovati z zdravnikom, če so naročeni na endoskopski pregled ali dihalni test s sečnino.

Bolnikom je treba pojasniti, da tablete ne bodo takoj olajšale simptomov. Lajšanje simptomov se lahko začne po približno enem dnevu zdravljenja s pantoprazolom. Včasih je lahko za popoln nadzor nad zgago potrebno 7-dnevno zdravljenje. Bolniki ne smejo jemati pantoprazola v preventivne namene.

#### *Infekcije prebavnega trakta, povzročene z bakterijo*

Zmanjšana kislost želodčne vsebine, povzročena na kakršen koli način – vključno z zaviralci protonske črpalke – poveča število želodčnih bakterij, ki so normalno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zdravili za zmanjševanje kisline povzroči blago povečano tveganje za okužbe prebavil, na primer z bakterijami iz rodov *Salmonella*, *Campylobacter* ali iz vrste *Clostridium difficile*.

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

V povezavi s pantoprazolom so z neznano pogostostjo poročali o resnih neželenih učinkih na koži (SCAR), vključno z multiformnim 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 protonске črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Acipán Control. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonске črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonске črpalke.

#### *Vpliv na laboratorijske preiskave*

Zvišana raven kromogrinina A (CgA) lahko ovira preiskave glede neuroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj 5 dni pred meritvijo CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Acipán Control (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke.

Pri dolgotrajni uporabi je treba upoštevati naslednja dodatna tveganja:

To zdravilo je namenjeno samo za kratkotrajno uporabo (do 4 tedne) (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba opozoriti na dodatna tveganja pri dolgotrajni uporabi zdravil, ter poudariti, da je zanje potreben recept in redno spremljanje.

#### *Vpliv na absorpcijo vitamina B<sub>12</sub>*

Pantoprazol lahko, kot vsa zdravila za znižanje kislosti, zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B<sub>12</sub> (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami vitamina v telesu ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B<sub>12</sub> pri dolgotrajnem zdravljenju ali ob upoštevanju ustreznih kliničnih simptomov.

#### *Zlom kosti*

Zaviralci protonске črpalke, še posebej če se uporabljajo v velikih odmerkih in daljša obdobja (> 1 leto), lahko rahlo povečajo tveganje zloma kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših ljudeh ali v prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo splošno tveganje za zlome za 10–40 %. Del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni zdravljenja v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

#### *Hipomagneziemija*

O resni hipomagneziemiji so poročali redko pri bolnikih, ki so najmanj tri mesece, a v večini primerov eno leto, zdravljeni z zaviralci protonске črpalke, kot je pantoprazol. Pojavijo se lahko resni neželeni učinki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, ki pa se lahko pojavijo prikrito in se jih zato spregleda. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). V velikem deležu prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljšala po nadomestitvi magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke.

Pri bolnikih, za katere se pričakuje dolgotrajno zdravljenje ali ki prejemajo zaviralce protonске črpalke sočasno z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), morajo zdravstveni delavci razmisliti o izvajanju merjenja ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke in redno med zdravljenjem.

#### *Zdravilo Acipán Control vsebuje azo barvilo in natrij*

To zdravilo vsebuje azo barvilo rdeče 4R (E 124), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

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

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

##### Zdravila s farmakokinetiko absorpcije, ki je odvisna od pH

Zdravilo Acipan Control lahko zmanjša absorpcijo zdravil, katerih biološka uporabnost je odvisna od pH želodca (npr. ketokonazol).

##### Zaviralci proteaze HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze HIV, pri katerih je absorpcija odvisna od pH želodčne kisline, kot sta atazanavir, nelfinavir, je kontraindicirana, zaradi znatnega zmanjšanja njihove biološke uporabnosti (glejte poglavje 4.3).

##### Kumarinski antikoagulant (fenprokumon ali varfarin)

Čeprav v kliničnih farmakokinetičnih študijah pri sočasni uporabi fenprokumona ali varfarina niso opazili nikakršnega medsebojnega delovanja, pa so v obdobju po prihodu zdravila na trg zabeležili nekaj posameznih primerov spremenjenih vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*) ob sočasnem zdravljenju. Pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulantami (npr. fenprokumonom ali varfarinom), je zato priporočljivo spremljati protrombinski čas/INR po začetku in koncu zdravljenja s pantoprazolom ali med neredno uporabo pantoprazola.

##### Metotreksat

Pri sočasni uporabi velikih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so poročali o povišani ravni metotreksata pri nekaterih bolnikih. Zato je v primerih, kjer se uporablja velik odmerek metotreksata, na primer pri raku ali psoriazii, potrebno razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom.

##### Druge študije medsebojnega delovanja

Pantoprazol se presnavlja v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450. Pri preskušanjih medsebojnega delovanja s karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom in peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, klinično pomembnih medsebojnih interakcij niso ugotovili, vendar pa medsebojnega delovanja pantoprazola z drugimi zdravili, ki se presnavljajo z istim encimskim sistemom, ni mogoče izključiti.

Medsebojnega delovanja ob sočasnem jemanju antacidov niso opazili.

##### Interakcije med zdravilom in laboratorijskim testom

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

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi pantoprazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pantoprazola. Predklinične študije niso dale dokazov za motnje plodnosti ali pojav teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Tega zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

##### Dojenje

Pantoprazol/presnovke so ugotovili v materinem mleku. Učinek pantoprazola na dojene novorojence/otroke ni znan. Tega zdravila se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost pri uporabi pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

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

Zdravilo Acipan Control nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vseeno se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so omotičnost in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V takih primerih bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev.

**4.8 Neželeni učinki**Povzetek varnostnega profila

Pojav neželenih učinkov lahko pričakujemo pri približno 5 % bolnikov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih, povezanih s pantoprazolom.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po naslednji pogostnosti:

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 ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: neželeni učinki pantoprazola v kliničnih preskušanjih in izkušnje po prihodu zdravila na trg

<b>Pogostnost</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</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			hiperlipidemija in povišani lipidi (trigliceridi, holesterol); spremembe telesne teže		hiponatriemija; hipomagneziemija, hipokalciemija <sup>1</sup> , hipokaliemija <sup>1</sup>

<b>Pogostnost</b> <b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije; zmedenost (predvsem pri bolnikih s predispozicijami, pa tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni)
Bolezni živčevja		glavobol; omotica	motnje okusa		parestezija
Očesne bolezni			motnje vida/ zamegljen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih žlez (benigni)	driska; slabost/ bruhanje; napihovanje in napenjanje v trebuhu; zaprtost; suha usta; bolečine in neugodje v trebuhu			mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povišani jetrni encimi (transaminaze, $\gamma$ -GT)	povišan bilirubin		poškodba jeter; zlatenica; odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izbruh izpuščaja/ eksantema; srbenje	urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellovsindrom (TEN); multiformni eritem; fotosenzitivnost, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS); subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgijska; mialgijska		

Pogostnost / Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
sistema in vezivnega tkiva					
Bolezni sečil					tubulointersticijski nefritis (TIN) (z možnim napredovanjem v odpoved ledvic)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost in slabo počutje	zvišana telesna temperatura; periferni edem		

<sup>1</sup> Hipokalcemija in/ali hipokaliemija je lahko povezana s pojavom hipomagneziemije (glejte poglavje 4.4)

#### 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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Odmerke do 240 mg dane intravensko v obdobju 2 minut, so preiskovanci dobro prenašali. Zaradi obsežne vezave pantoprazola na beljakovine se ga z dializo ne da zlahka odstraniti.

Posebnih priporočil v primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve ni, izvaja se simptomatsko in podporno zdravljenje.

## **5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB), zaviralci protonске črpalke,

oznaka ATC: A02BC02

### Mehanizem delovanja

Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu s specifičnim delovanjem na protonsko črpalko parietalnih celic.

Pantoprazol se v svojo aktivno obliko, to je ciklični sulfenamid, pretvori v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira encim  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP-azo, to je končna stopnja pri tvorbi klorovodikove kisline v želodcu.

Zaviranje je odvisno od velikosti odmerka in vpliva tako na osnovno (bazično) kot na izzvano (stimulirano) izločanje želodčne kisline. Pri večini bolnikov simptomi zgage in regurgitacije izginejo v enem tednu. Pantoprazol zmanjša kislost v želodcu in s tem zviša raven gastrina sorazmerno z zmanjšanjem kislosti. Zvišanje ravni gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od ravni celičnega receptorja, lahko vpliva na izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholinom, histaminom, gastrinom). Učinek je enak ne glede na to, ali se zdravilo daje peroralno ali intravensko.

### Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina, izmerjenega na tešče, se po jemanju pantoprazola povečajo. Pri kratkotrajni uporabi zdravila v večini primerov ne presežejo zgornje meje območja normalnih vrednosti. Med dolgotrajnim zdravljenjem se ravni gastrina v večini primerov podvojijo. Čezmerno povečanje se pojavi samo v posameznih primerih. Posledica tega je, da se med dolgotrajnim zdravljenjem v majhnem številu primerov pojavi blago do zmerno povečanje števila specifičnih endokrinih celic (ECL) v želodcu (enostavna do adenomatozna hiperplazija). Vendarle pa, sodeč po do zdaj opravljenih študijah, pri ljudeh niso ugotovili nastajanja karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali rakavih sprememb v želodcu, kakršne so odkrili v raziskavah pri živalih (glejte poglavje 5.3).

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane 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.

### Klinična učinkovitost in varnost

V retrospektivni analizi 17 študij, v katere je bilo vključenih 5960 bolnikov z gastro-ezofagealno reflukšno boleznijo (GERB), ki so prejeli 20 mg odmerka pantoprazola kot monoterapijo, so bili simptomi, povezani s kislinskim reflukсом, npr. zgago in regurgitacijo kisline, ovrednoteni v skladu s standardizirano metodologijo. Izbrane študije so morale vključevati vsaj eno preverjanje simptomov refluksa kisline po 2 tednih. Diagnoza GERB je v teh študijah temeljila na endoskopski oceni, z izjemo ene študije, v kateri je vključitev bolnikov temeljila samo na osnovi simptomov.

V teh študijah je bil odstotek bolnikov, pri katerih so simptomi zgage popolnoma izginili po 7 dneh, med 54,0 % in 80,6 % v skupini, ki je prejela pantoprazol. Po 14 dneh so simptomi zgage popolnoma izginili pri 62,9 % do 88,6 % bolnikov, po 28 dneh pa pri 68,1 % do 92,3 % bolnikov.

Učinki popolne odprave simptomov regurgitacije kisline so bili podobni kot pri lažšanju simptomov zgage. Po sedmih dneh je znašal odstotek bolnikov, pri katerih so simptomi regurgitacije kisline popolnoma izginili, med 61,5 % in 84,4 %, po 14 dneh med 67,7 % in 90,4 % ter po 28 dneh med 75,2 % in 94,5 % bolnikov.

Pantoprazol se je v vseh primerih izkazal kot boljši od placeba in H2RA in ne slabši kot drugi zaviralci protonske črpalke. Stopnja odprave simptomov refluksa kisline je bila precej neodvisna od začetne stopnje GERB.



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika se po enkratnem ali večkratnem dajanju ne razlikuje. Pri odmerkih pantoprazola v razponu od 10 do 80 mg je plazemska kinetika linearna, tako pri peroralnem kot pri intravenskem dajanju.

### Absorpcija

Pantoprazol se po peroralnem dajanju popolnoma in hitro absorbira. Ugotovili so, da absolutna biološka uporabnost pri tabletah znaša okrog 77 %. V povprečju so največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) 1–1,5 µg/ml dosežene približno v 2 do 2,5 ure po zaužitju ( $t_{max}$ ) enkratnega 20-miligramskega peroralnega odmerka, te vrednosti pa ostanejo nespremenjene tudi po večkratnem dajanju. Sočasen vnos hrane ne vpliva na biološko uporabnost (AUC ali  $C_{max}$ ), poveča pa se variabilnost časovnega zamika ( $t_{lag}$ ).

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve znaša približno 0,15 l/kg, obseg vezave na beljakovine pa približno 98 %.

### Biotransformacija

Pantoprazol se skoraj izključno presnavlja v jetrih.

### Izločanje

Očistek je približno 0,1 l/h/kg in končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je približno 1 uro. V nekaj primerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonsko črpalko parietalnih celic razpolovni čas izločanja ni v sorazmerju z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranjem izločanja kisline).

Najpomembnejši način izločanja njegovih presnovkov je preko ledvic (okrog 80 %), preostanek se izloča z blatom. Glavni presnovek tako v serumu kot v seču je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni dosti daljši od razpolovnega časa pantoprazola.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Kadar se pantoprazol daje bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (tudi pri bolnikih na dializi, ki odstrani zanemarljivo količino pantoprazola), odmerka ni treba zmanjšati. Tako kot pri zdravih osebah je razpolovni čas pantoprazola kratek. Čeprav ima glavni presnovek daljši razpolovni čas (2-3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do kopičenja.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Po dajanju pantoprazola bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter (razredi A, B in C po Child-Pughu) se je razpolovni čas podaljšal na 3 do 7 ur, vrednosti AUC pa so se povečale za faktor 3–6, medtem ko se je največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) povečala komaj opazno, za faktor 1,3 v primerjavi z zdravimi osebami.

#### *Starejši*

Rahlo povečanje AUC in  $C_{max}$ , ki so ga opazili pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mladimi, ni klinično pomembno.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah so v 2 leti trajajočih študijah karcinogenosti ugotovili nevroendokrine neoplazme. Poleg tega so pri eni študiji v predželodcu podgan odkrili skvamozne celične papilome. Mehanizem, ki

privede do nastanka rakavih tvorbov v želodcu s substituiranimi benzimidazoli, so natančno preučili in zaključili, da gre za sekundarno reakcijo na močno zvišane ravni serumskega gastrina, do katerih pride pri podganah med kroničnim zdravljenjem z velikimi odmerki.

V 2 leti trajajočih študijah pri glodavcih so pri podganah (samo v eni študiji pri podganah) in mišjih samicah opazili zvečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi obsežnega presnavljanja pantoprazola v jetrih.

V 2 leti trajajoči študiji so pri skupini podgan, ki so dobivale največje odmerke (200 mg/kg), opazili rahlo zvečanje števila neoplastičnih sprememb v ščitnici. Pojav teh neoplazem je povezan s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker je terapevtski odmerek pri človeku majhen, ni pričakovati nobenih neželenih učinkov na ščitnici.

V peri-postnatalni reproduktivni študiji na podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti ( $C_{max}$ ), 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 odkrile nobenih dokazov o zmanjšani plodnosti ali teratogenih učinkih.

Prehajanje preko posteljice so raziskovali na podganah in ugotovili, da se povečuje s trajanjem brejosti. Posledica tega je, da je malo pred porodom koncentracija pantoprazola v plodu povečana.

## 6 FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### *Jedro tablete:*

kalcijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
krospovidon (vrsta A)  
hidroksipropilceluloza (vrsta EXF)  
brezvodni natrijev karbonat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid

#### *Obloga:*

hipromeloza  
rumeni železov oksid (E 172)  
makrogol 400  
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)  
polisorbat 80  
rdeče 4R (E 124)  
kinolinsko rumeno (E 104)  
natrijev lavrilsulfat  
titanov dioksid (E 171)  
trietilcitrat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

*Samo za HDPE-vsebnike:*

Rok uporabnosti po prvem odprtju HDPE-vsebnika: 6 mesecev.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti Alu-OPA/Alu/PVC: 7, 14 gastrorezistentnih tablet.

HDPE-vsebnik s polipropilensko zaporko z navojem in s sušilnim sredstvom: 7, 14 gastrorezistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8 ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01995/001-004

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

Datum prve odobritve: 10.12.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 21.4.2015

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11. 01. 2024