

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CONTROLOC

20 mg

gastrorezistentne tablete

*pantoprazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg pantoprazola (kao natrij seskvihidrat).

Pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.

Žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta na čijoj je jednoj strani smeđom bojom otisnuta oznaka „P 20“.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Controloc 20 mg je indiciran za primjenu kod odraslih i adolescenta od 12 godina i više za:

- Liječenje simptomatske gastreozofagealne refluksne bolesti.
- Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitis.

Controloc 20 mg je indiciran za primjenu kod odraslih za:

- Prevencija gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje sa NSAR (vidjeti poglavlje 4.4.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti od 12 godina i više*

Simptomatska gastreozofagealna refluksna bolest:

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Controloc od 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se općenito postiže za dvije do četiri sedmice. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače u sljedeće četiri sedmice terapije. Kad se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolisati uzimanjem jedne tablete od 20 mg dnevno, po potrebi. Povratak na redovnu terapiju je opravдан ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može održavati terapijom prema potrebi.

Dugotrajno liječenje i profilaksa recidiva refluksnog ezofagitis

Preporučena doza održavanja je jedna tableta lijeka Controloc od 20 mg dnevno, što se može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno ukoliko dođe do recidiva. Za takve slučajevе dostupne su tablete lijeka Controloc od 40 mg. Nakon saniranja recidiva, doza se ponovno može smanjiti na jednu tabletu Controloca od 20 mg.

*Odrasli*

Prevencija gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) kod rizičnih bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Controloca od 20 mg dnevno.

## Posebne populacije

### *Pacijenti s oštećenjem jetre*

Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre dnevna doza ne treba prelaziti 20 mg pantoprazola (vidjeti poglavje 4.4).

### *Pacijenti s oštećenjem bubrega*

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primjena Controloca kod djece mlađe od 12 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti u toj dobroj skupini (vidjeti dio 5.2).

## Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete se ne smiju lomiti ni žvakati i mora ih se progušati čitave s vodom jedan sat prije obroka.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

### Oštećenje jetre

Pacijentima sa ozbiljnim oštećenjem jetre, jetreni enzimi trebaju biti redovno kontrolisani tokom liječenja pantoprazolom, posebno kod dugotrajne primjene. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje treba prekinuti (vidjeti poglavje 4.2.).

### Istovremena primjena sa NSAR

Primjena Controloca 20 mg u svrhu prevencije gastroduodenalnih ulkusa izazvanih neselektivnim nesteroidnim antireumaticima (NSAR) treba obiti ograničena samo na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje s NSAR i imaju povećani rizik pojave gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik treba procijeniti na temelju individualnih faktora rizika, poput visoke životne dobi ( $>65$  godina), historije gastričkog ili duodenalnog ulkusa ili krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta.

### Gastični maligniteti

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome gastričnog maligniteta i može odgoditi pravovremeno postavljanje dijagnoze. U slučaju pojave alarmantnih simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine, često povraćanje, disfagija, hematemiza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa potrebno je isključiti moguću malignost.

Ako simptomi i dalje postoje, usprkos liječenju, bolesnika treba uputiti na dalje pretrage.

### Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, kao što je atazanavir, a čija je apsorpcija ovisna o kiselim intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja biodostupnosti ovih lijekova (vidjeti dio 4.5).

### Uticaj na apsorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i drugi blokatori lučenja želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili aklorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihamama ili povećanim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B 12.

#### Dugotrajno liječenje

Bolesnici na dugotrajanjoj terapiji, naročito dužoj od jedne godine, trebaju biti pod redovnim nadzorom.

#### Gastrointestinalne infekcije uzrokovanе bakterijama

Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonskе pumpe, može očekivati da poveća broj bakterija normalno prisutnih u gornjem probavnom traktu. Liječenje s Controlocom može dovesti do blago povećanog rizika gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* ili *C. difficile*.

#### Hipomagnezmija

U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezemija kod pacijenata koji su inhibitorima protonskе pumpe kao što je pantoprazol lječeni kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije i/ili hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). U većine pogodjenih pacijenata, hipomagnezemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcijemijom i/ili hipokalijemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonskе pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajanjoj terapiji inhibitorima protonskе pumpe ili za bolesnike koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonskе pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

#### Rizik od frakture kuka, zapešća i kičme

Inhibitori protonskе pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom dužeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kičme, uglavnom u starijih pacijenata ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonskе pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog utjecaja drugih faktora rizika. Pacijenti koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

#### Subakutni kutani eritematozni lupus (SCLE)

Inhibitori protonskе pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, pacijent treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Controloc. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonskе pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonskе pumpe.

#### Utjecaj na rezultate laboratorijskih pretraga

Povišena razina hromogranina A (CgA) može utjecati na pretrage koje se odnose na neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegao ovaj utjecaj, tretman Controlocom treba obustaviti najmanje 5 dana prije mjerjenja CgA (vidjeti dio 5.1). Ukoliko se razine CgA i gastrina ne vrati u referentni raspon nakon inicijalnog mjerjenja, mjerjenje ponoviti 14 dana nakon obustave tretmana inhibitorom protonskе pumpe.

Controloc sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tabletu, što znači da u osnovi „ne sadrži natrij“.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Lijekovi sa pH-ovisnom farmakokinetikom apsorpcije

Radi snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može utjecati na apsorpciju lijekova, kod kojih je gastrični pH značajan faktor koji utječe na biodostupnost nakon oralne primjene tih lijekova, npr. azolskih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

#### Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja biodostupnosti ovih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Ukoliko se smatra da je istovremena primjena inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonske pumpe neizbjegljiva, preporučuje se pozorno kliničko praćanje (npr. titra virusa). Dnevna doza pantoprazola od 20 mg se ne treba prekoračiti. Može biti neophodno prilagoditi dozu inhibitora HIV proteaze.

#### Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primjena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije imala utjecaja na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili na INR. Međutim, dostupni su podaci o povećanju INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su istovremeno uzimali inhibitor protonske pumpe sa varfarinom ili fenprokumonom. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja ili čak smrti. Može biti potrebno nadzirati INR i protrombinsko vrijeme kod pacijenata koji uzimaju pantoprazol sa varfarinom ili fenprokumonom.

#### Metotreksat

Istodobna primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe može kod nekih bolesnika povećati razinu metotreksata. Stoga u uvjetima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma i psorijaze, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

#### Ostale interakcijske studije

Pantoprazol se u najvećoj mjeri metabolizira u jetri putem citohrom P450 enzimskog sistema. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putevi uključuju oksidaciju putem CYP3A4.

Studije interakcija sa lijekovima koji se također metaboliziraju istim enzimskim sistemom, kao što su karbamazepin, dijazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi, nisu zabilježile nikakve klinički značajne interakcije.

Nije moguće isključiti interakcije pantoprazola sa drugim lijekovima ili tvarima, koji se metaboliziraju putem istog enzimskog sistema.

Rezultati iz niza ispitivanja pokazali su da pantoprazol nema uticaja na metabolizam aktivnih supstanci koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. kofein, teofilin), CYP2C9 (npr. piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (npr. metoprolol), CYP2E1 (npr. etanol), te ne ometa p-glikoproteinsku apsorpciju digoksina.

Nema interakcija pri istovremenoj upotrebi sa antacidima.

Interakcijske studije također su provedene kod istovremene primjene pantoprazola sa odgovarajućim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

#### Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19

Inhibitori CYP2C19 poput fluvoksamina mogu povećati sistemska izloženost djelovanju pantoprazola. Može biti potrebno razmotriti smanjenje doze kod pacijenata na dugotrajnom tretmanu visokim dozama pantoprazola ili kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4 poput rifampicina ili kantariona (Hypericum perforatum) mogu sniziti plazmatske koncentracije inhibitora protonske pumpe koji se metaboliziraju preko istih enzimskih sistema.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Umjerena količina podataka o trudnicama (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ne pokazuju malformativnu ili fetalnu/neonatalnu toksičnost pantoprazola. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera predostrožnosti, preferira se izbjegavati primjenu Controloca tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko kod ljudi, ali je zabilježeno izlučivanje u majčino mlijeko kod ljudi. Nije moguće isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Pri odlučivanju o prekidu dojenja ili prekidu/odgodi liječenja sa Controloc-om, treba uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije Controlocom za majku.

##### Plodnost

Na osnovu rezultata studija na životinjama, nema dokaza o negativnom učinku primjene pantoprazola na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se pojaviti neželjeni efekti kao što su vrtoglavica i poremećaj vida (pogledati poglavlje 4.8.). Ukoliko do toga dođe, bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Može se очekivati da približno 5% pacijenata iskusi pojavu neželjenih efekata.

U dolje navedenoj tablici neželjeni efekti prijavljeni sa pantoprazolom, razvrstani su po sljedećim kategorijama učestalosti: Vrlo često ( $\geq 10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Svim neželjenim djelovanjima zabilježenim u postmarketinškom iskustvu nije moguće odrediti učestalost, te su takva djelovanja navedena pod „nepoznata“ učestalost. Unutar svake kategorije učestalosti neželjeni efekti navedeni su slijedom smanjenja ozbiljnosti.

*Tabela 1. Neželjena dejstva sa pantoprazolom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim ispitivanjima*

Učestalost Sistem organa	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocitoza	Trombocitopenija Leukopenija Pancitopenija	

Učestalost Sistem organa	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji imunog sistema</b>			Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<b>Poremećaj metabolizma i ishrane</b>			Hiperlipidemija i porast nivoa lipida (trigliceridi, holesterol); Promjene težine		Hiponatremija Hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4) Hipokalcemija <sup>(1)</sup> Hipokalemija <sup>(1)</sup>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Poremećaji spavanja	Depresija (i pogoršanje postojećih stanja)	Dezorijentiranost (i pogoršanje postojećih stanja)	Halucinacije; Zbunjenost (posebno kod predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		Glavobolja; Omaglica	Poremećaji čula okusa		Parestezija
<b>Poremećaji vida</b>			Poremećaji vida/zamagljen vid		
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Polipi žlijezda fundusa (benigni)	Proljev; Mučnina/povraćanje napetost trbuha i nadutost; zatvor; suhoća usta; bol u trbuhi i nelagoda			Mikroskopski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		Porast jetrenih enzima (trans-aminaza, γ-GT)	Porast nivoa bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Pojava osipa / egzantema; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Steven-Johnsonov sindrom; Lyellow sindrom; Multiformni eritem; Fotosenzibilnost; reakcija na lijek s eozinofiljom i sistemskim simptomima (DRESS); subakutni kožni lupus eritematoses (pogledajte dio 4.4.).
<b>Poremećaji koštano-mišićnog i vezivnog tkiva</b>		Lom kuka, zapešća ili kičme (vidjeti dio 4.4)	Artralgija; Mijalgija		Mišićni spazam <sup>(2)</sup>
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>					Intersticijski Nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)

Učestalost Sistem organa	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>			Ginekomastija		
<b>Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene</b>		Astenija, umor i slabost	Porast temperature; Periferni edem		

(1) Hipokalcijemija i / ili hipokalijemija mogu biti povezane sa pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4)

(2) Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba) popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi predoziranja kod čovjeka nisu poznati.

Sistemska primjena doze od 240 mg intravenski, u trajanju od 2 minute, pokazala je dobru podnošljivost. Pantoprazol se opsežno vezuje na protene u plazmi i ne dijalizira se.

U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije treba pristupiti simptomatskoj i suportivnoj terapiji, bez specifičnih preporuka za liječenje.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1. Farmakološke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori protonskih pumpa, ATC kod: A02BC02

#### Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonskе pumpe parijetalnih ćelija inhibira izlučivanje hloridne kiseline u želucu.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uslovima u parijetalnim ćelijama, gdje inhibira enzim H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPazu, odnosno, završnu fazu proizvodnje hloridne kiseline u želucu. Inhibicija ovisi o dozi i

obuhvata i bazalnu i stimuliranu sekreciju. Kod većine bolesnika nestanak simptoma postiže se unutar dvije sedmice liječenja. Kao i liječenje uz pomoć drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitorima H2 receptora, liječenje sa pantoprazolom snižava kiselost u želucu, a proporcionalno snižava kiselost i povećava razinu gastrina. Povećano lučenje gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol vezuje za enzime distalne nivou ćelijskih receptora, smanjuje lučenje hloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetikolinom, histaminom, gastrinom). Djelotvornost je jednaka bez obzira da li se lijek primjenjuje oralno ili intravenski.

Vrijednosti gastrina na tašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normalne. Tokom dugotrajnog liječenja, vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju. Ali, njihovo pretjerano povećavanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao posljedica toga kod malog broja slučajeva tokom dugotrajne terapije uočeno je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinskih (ECL) ćelija u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, prema do sada provedenim studijama, stvaranje karcinoidnih prekusora (atipična hiperplazija) ili želučanih karcionida kakvi su utvrđeni u ogledima na životinjama (pogledati poglavlje 5.3.), nije zabilježeno kod ljudi.

Prema rezultatima ogleda na životinjama, ne može se sa sigurnošću isključiti uticaj dugotrajnog liječenja sa pantoprazolom, koje traje duže od godinu dana, na endokrine parametre štitnjače i jetrene enzime.

Tijekom tretmana lijekovima sa antisekretornim dejstvom, razina gastrina u serumu raste kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Također, raste razina hromatogramina A (CgA) zbog smanjenjenog gastričnog aciditeta. Povišena razina CgA može utjecati na pretrage koje se odnose na neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni podaci upućuju da tretman inhibitorima protonske pumpe treba obustaviti 5 do 14 dana prije mjerjenja razine CgA, kako bi se razina CgA, privremeno povišena zbog tretmana IPP-om, vratila u referentni raspon.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 1-1,5 µg/mL prosječno se postiže oko 2-2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon višestrukog uzimanja.

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon pojedinačne ili ponovljene primjene. U rasponu od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne i nakon intravenske primjene.

Apsolutna bioraspoloživost iz tablete je oko 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu i bioraspoloživost. Varijabilnost vremena resorpcije povećava se samo sa istovremenim uzimanjem hrane.

### Distribucija

Vezivanje pantoprazola za proteine u plazmi iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 l/kg.

### Biotransformacija

Supstanca se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Ostali metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

### Eliminacija

Poluživot je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Radi specifičnog vezivanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim ćelijama poluvrijeme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicija lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim dijelom se izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostalo se izlučuje fesesom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatom. Poluživot glavnog metabolita (oko 1,5 sat) nije značajno duži od poluživota pantoprazola.

## Posebne populacije

### *Spori metabolizatori*

Oko 3% Evropljana ima nedostatak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te ih nazivamo slabim metabolizatorima. Kod tih pojedinaca se metabolizam pantoprazola u najvećoj mjeri katalizira preko CYP3A4. Nakon davanja jedne doze od 40 mg pantoprazola, vrijednost AUC je bila otprilike 6 puta veća kod slabih metabolizatora nego kod pojedinaca s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (opsežni metabolizatori). Maksimalne koncentracije u plazmi povećavaju se za oko 60%. Ovi nalazi nemaju uticaja na doziranje pantoprazola.

### *Oštećenje bubrega*

Ne preporučuje se smanjivanje doze pri primjeni pantoprazola kod bolesnika sa ograničenom funkcijom bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih pojedinaca, poluživot pantoprazola je kratak. Dijaliziraju se vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjerenou produženo poluvrijeme života (2-3 sata), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumuliranja.

### *Oštećenje jetre*

Iako se kod bolesnika sa cirozom jetre (klasa A i B po Child-u) trajanje poluživota produžava na 7 do 9 sati, a vrijednosti ACU se povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1,5 u odnosu na zdrave pojedince.

### *Pacijenti starje životne dobi*

Blagi porast AUC i  $C_{max}$  kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe također nije klinički značajno.

### *Pedijskijska populacija*

Nakon oralne primjene jedne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola kod djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i  $C_{max}$  bili su u granicama vrijednosti kao i kod odraslih.

Nakon intravenske primjene jedne doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola kod djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi/težine djeteta. AUC i volumen distribucije bili su kao kod odraslih.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama sigurnosti lijeka, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne pokazuju posebne opasnosti po ljude.

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti kod štakora nađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih ćelija. Mehanizam kako supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja želučanih karcionida je pažljivo proučen, te je i zaključeno da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje razine gastrina koje se javlja pri hroničnoj primjeni visokih doza. Tokom dvogodišnje studije na glodavcima primijećen je povećan broj tumora jetre kod štakora i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica metaboliziranja pantoprazola u jetri.

Blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači primijećen je u grupi štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg). Pojava tih neoplastičnih promjena posljedica je pantoprazolom izazvanih promjena u razgradnji tiroksina u jetri štakora. Obzirom da je terapijska doza kod ljudi niska, takvo djelovanje na štitnjaču se ne očekuje.

U peri- postnatalnom reproduktivnom ispitivanju u štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti u potomstva (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima ( $C_{max}$ ) približno 2x većima od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je težina tijekom razdoblja oporavka bez primjene lijeka pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena je samo u mlađunaca štakora u razdoblju prije prestanka

sisanja (u dobi do 21. dana), za koje je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri- postnatalnom ispitivanju u štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju. U ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi oštećenja plodnosti ili teratogeni učinci.

Prodiranje kroz placenu je ispitano na štakorima i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga je neposredno prije rođenja kod fetusa povećana koncentracija pantoprazola.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Spisak pomoćnih supstanci

#### Jezgro:

Natrij karbonat, bezvodni  
Manitol (E 421)  
Krospovidon  
Povidon K 90  
Kalcij stearat

#### Obloga:

Hipromeloza  
Povidon K 25  
Titanij dioksid (E 171)  
Žuti željezo oksid (E 172)  
Propilen glikol  
Metakrilatna kiselina - etil akrilat kopolimer (1:1)  
Polisorbat 80  
Natrij laurilsulfat  
Trietil citrat

#### Boja za štampanje:

Šelak  
Crveni željezo oksid (E 172)  
Crni željezo oksid (E 172)  
Žuti željezo oksid (E 172)  
Amonijak, koncentrovana otopina

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nema.

### 6.3. Rok trajanja

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi nižoj od 25°C.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

28 gastrorezistentnih tableta u Al-Al blisteru, u kartonskoj kutiji.  
(2 Al/Al blistera x 14 gastrorezistentnih tableta/1 kutija)

### 6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.  
Neupotrijebljen proizvod ili otpad treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski receipt.

#### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Straße 2  
78467 Konstanz, Njemačka

#### **PROIZVOĐAČ (mjesto puštanja u promet)**

Takeda GmbH  
Lehnitzstraße 70-98  
16515 Oranienburg, Njemačka

#### **NOSITELJ DOZVOLE U BIH**

Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o. Sarajevo  
Vrbanja 1  
71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA**

CONTROLOC (pantoprazol) gastrorezistentne tablete, 28 x 20 mg: 04-07.3-2-525/17 od 31.10.2017.

#### **9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29.06.2022.