

1. IME ZDRAVILA

Controloc 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 40 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 "P40" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- zdravljenje refluksnega ezofagitisa.

Zdravilo Controloc je pri odraslih indicirano za:

- eradikacijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaciji z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem pri bolnikih s *H. pylori* povezanimi razjedami.
- zdravljenje razjede želodca in dvanajstnika.
- zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj patološke hipersekrecije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši

Refluksni ezofagitis

Ena tableta zdravila Controloc na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na 2 tableti zdravila Controloc na dan), še posebej, če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje refluksnega ezofagitisa običajno traja 4 tedne. Če to ne zadošča, je ozdravitev običajno dosežena v naslednjih 4 tednih.

Odrasli

Eradikacija *H. pylori* v kombinaciji z dvema ustreznima antibiotikoma

Pri bolnikih z razjedami želodca in dvanajstnika, ki so *H. pylori* pozitivni, je treba s kombiniranim zdravljenjem doseči eradikacijo bakterije. Upoštevati je treba uradne lokalne smernice (npr. nacionalna priporočila) glede bakterijske rezistence in primerne uporabe ter predpisovanja protimikrobnih zdravil. Odvisno od rezistence so za eradikacijo *H. pylori* priporočene naslednje kombinacije:

- a) dvakrat na dan ena tableta zdravila Controloc
+ dvakrat na dan 1.000 mg amoksicilina
+ dvakrat na dan 500 mg klaritromicina
- b) dvakrat na dan ena tableta zdravila Controloc
+ dvakrat na dan 400 – 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)

+ dvakrat na dan 250 – 500 mg klaritromicina

- c) dvakrat na dan ena tableta zdravila Controloc
+ dvakrat na dan 1.000 mg amoksicilina
+ dvakrat na dan 400 – 500 mg metronidazola (ali 500 mg tinidazola)

Pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo okužbe z bakterijo *H. pylori* mora bolnik drugo tableto zdravila Controloc vzeti 1 uro pred večerjo. Kombinirano zdravljenje običajno traja 7 dni in se ga lahko podaljša še za nadaljnjih 7 dni, tako da zdravljenje v celoti traja do dva tedna. Če je po tem času potrebno nadaljnje zdravljenje, da se zagotovi popolna zacelitev razjede, je indicirano nadaljnje zdravljenje s pantoprazolom, in sicer s priporočenimi odmerki za zdravljenje razjede želodca in dvanajstnika.

Če kombinirano zdravljenje ni potrebno, npr. če je bolnik na okužbo s *H. pylori* negativen, so za monoterapijo z zdravilom Controloc priporočeni naslednji odmerki:

Zdravljenje želodčne razjede

Ena tableta zdravila Controloc na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na 2 tableti zdravila Controloc na dan), še posebej, če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje želodčne razjede običajno traja 4 tedne. Če to ne zadošča, je ozdravitev običajno dosežena v naslednjih 4 tednih.

Zdravljenje razjede dvanajstnika

Ena tableta zdravila Controloc na dan. V posameznih primerih se odmerek lahko podvoji (povečanje odmerka na 2 tableti zdravila Controloc na dan), še posebej, če ni bilo odziva na druge oblike zdravljenja. Zdravljenje razjede dvanajstnika običajno traja 2 tedna. Če 2-tedensko zdravljenje ne zadošča, je ozdravitev skoraj v vseh primerih dosežena v naslednjih 2 tednih.

Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja patološke hipersekrecije

Dolgotrajno zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj patološke hipersekrecije je treba uvesti v dnevnom odmerku 80 mg (2 40-mg tableti zdravila Controloc). Kasneje se odmerek po potrebi lahko titrira navzgor ali navzdol na osnovi rezultatov meritev izločanja želodčne kisline. Odmerke, večje od 80 mg na dan, je treba razdeliti na dva deljena dnevna odmerka dvakrat na dan. Odmerek se začasno lahko poveča nad 160 mg pantoprazola, vendar pa zdravljenje s takšnim odmerkom ne sme trajati dlje kot je potrebno za ustrezno uravnavanje kisline.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj patološke hipersekrecije časovno ni omejeno, vendar pa je trajanje zdravljenja treba prilagoditi kliničnim potrebam.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek pantoprazola ne sme biti večji od 20 mg (1 20-mg tableta pantoprazola). Zdravila Controloc se ne sme uporabljati pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo bakterije *H. pylori* pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro delovanja jeter, saj za zdaj še ni na voljo dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Controloc pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati. Zdravila Controloc se ne sme uporabljati pri kombiniranem zdravljenju za eradikacijo bakterije *H. pylori* pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, saj za zdaj še ni na voljo dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Controloc pri kombiniranem zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Starostnikov

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).

Kombinirano zdravljenje

Pri kombiniranem zdravljenju je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti predpisanih zdravil.

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

Pri bolnikih z Zollinger-Ellisonovim sindromom in drugimi stanji patološke hipersekrecije, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje, lahko pantoprazol 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 artralgiya, 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 vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske 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 protonске 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 prejema 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/prekinitivjo 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

| Pogostnost | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana |
|--------------------------------------|---------|---------|----------------|--|---------|
| Organski sistem | | | | | |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | | agranulocitoza | trombocitopenija, levkopenija, pancitopenija | |

| Pogostnost / Organski sistem | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana |
|---------------------------------------|---------------------------------|---|--|---------------------------------------|--|
| 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 ⁽¹⁾ , hipokaliemija ⁽¹⁾ |
| 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, γ -GT) | zvišana vrednost bilirubina | | okvara jeter, zlatenica, odpoved jeter |
| 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- | | zlom kolka, | artralgija, | | mišični krči ⁽²⁾ |

| Pogostnost \ Organski sistem | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana |
|---|---------|---|---|------------|---|
| skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4) | mialgija | | |
| 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 splošno slabo počutje | zvišana telesna temperatura, periferni edem | | |

- Hipokalcemija in/ali hipokaliemija je lahko povezana s pojavom hipomagnezije (glejte poglavje 4.4)
- 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, spletna stran: 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 H₂ 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 40-mg peroralnem odmerku. Največja koncentracija v serumu, ki je v povprečju dosežena 2,5 ure po uporabi odmerka, znaša približno od 2 do 3 µg/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 črpalke 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 presnovo 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 7 do 9 ur in vrednosti AUC zvišajo za faktor 5-7, se največja koncentracija v serumu komaj opazno zviša, in sicer za faktor 1,5.

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 dvehletnih 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 dvehletnih 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 (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 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: 100 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE platenke 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

Bolnišnično pakiranje:

50 gastrorezistentnih tablet
90 gastrorezistentnih tablet
100 gastrorezistentnih tablet
140 gastrorezistentnih tablet
140 (10x14) gastrorezistentnih tablet
150 (10x15) 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
90 gastrorezistentnih tablet
100 gastrorezistentnih tablet
140 gastrorezistentnih tablet
50 (50x1) gastrorezistentnih tablet
140 (10x14) gastrorezistentnih tablet
150 (10x15) 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/96/00418/090-107, H/96/00418/110-160, H/96/00418/169-172, H/96/00418/177-180.

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>