

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Controloc 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg pantoprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 1 mg dinatrijevega edetata in 0,24 mg natrijevega hidroksida.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Bel do sivobel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Refluksni ezofagitis.
- Razjeda želodca in dvanajstnika.
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja patološke hipersekrecije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo mora aplicirati zdravstveni delavec. Zdravilo je treba uporabljati pod ustreznim medicinskim nadzorom.

Intravenska uporaba zdravila Controloc je priporočljiva le, če peroralno zdravljenje ni mogoče. Podatki o intravenski uporabi so na voljo le za trajanje zdravljenja do 7 dni, zato je treba intravensko zdravljenje z zdravilom Controloc prekiniti takoj, ko je mogoče uvesti peroralno zdravljenje s 40-mg odmerkom pantoprazola.

Odmerjanje

Razjeda želodca in dvanajstnika, refluksni ezofagitis

Priporočeni intravenski odmerek je ena viala zdravila Controloc (40 mg pantoprazola) na dan.

Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja patološke hipersekrecije

Za dolgotrajno zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih stanj patološke hipersekrecije je treba uvesti v dnevni odmerku 80 mg 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 in ga odmeriti 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.

V primeru potrebe po hitri uravnavi kisline začetni odmerek zdravila Controloc 2 x 80 mg pri večini bolnikov v eni uri zmanjša izločanje kisline do ciljnega območja vrednosti (<10 mEq/h).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek pantoprazola ne sme biti večji od 20 mg (polovica viala 40 mg pantoprazola) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

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

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Controloc 40 mg prašek za raztopino za injiciranje pri otroci, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Controloc 40 mg prašek za raztopino za injiciranje pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Način uporabe

Raztopino za injiciranje se pripravi v 10 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Za navodila glede priprave zdravila glejte poglavje 6.6. Pripravljeno raztopino se lahko aplicira neposredno ali pa se jo razredči s 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5-odstotno raztopino glukoze (55 mg/ml) za injiciranje.

Pripravljeno raztopino je treba uporabiti v 12 urah.

Zdravilo je treba aplicirati intravensko. Aplikacija mora trajati 2-15 minut.

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

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.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba med zdravljenjem spremljati jetrne encime. V primeru povečanja vrednosti jetrnih encimov je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

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).

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*.

Natrij

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

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravili najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so 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 priten in se jih zato lahko spregleda. Pri večini prizadetih bolnikov se hipomagneziemija 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.

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.

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 kisline, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Če je kombinacija zaviralcev proteaze virusa HIV z zaviralcem protonske 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 protonske 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 protonske 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 jetih 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.

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 zdravila Controloc.

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. Najpogosteje zabeleženi neželeni učinek je tromboflebitis na mestu injiciranja. Driska in glavobol se pojavita pri približno 1 % 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	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemije in zvišana vrednost lipidov		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte

Pogostnost Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
			(trigliceridi, holesterol), spremembe telesne mase		poglavje 4.4), hipokalciemija ⁽¹⁾ , hipokaliemija
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			motnje vida / zamegljen vid		
Bolezni prebavil		driska, navzea / bruhanje, napihovanje in napenjanje v trebuhu, zaprtost, suha usta, bolečina in neugodje v trebuhu			
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, multififormni 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 ⁽²⁾

Pogostnost \ Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni sečil					intersticijski nefritis (ki lahko napreduje do odpovedi ledvic)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	tromboflebitis na mestu aplikacije	astenija, utrujenost in splošno slabo počutje	zvišana telesna temperatura, periferni edem		

1. Hipokalcemija v povezavi s hipomagnezijo
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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.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 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošna farmakokinetika

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.

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 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.

Starejši

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 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 se 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.

Pri študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri živalih so pri odmerkih, večjih od 5 mg/kg, opazili znake blage fetotoksičnosti.

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

dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala: 2 leti

Dokazano je bilo, da je zdravilo po rekonstituciji, ali rekonstituciji in redčenju, kemično in fizikalno stabilno 12 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml viala iz prozornega stekla (tip I) z aluminijasto zaporko in sivim gumijastim zamaškom, ki vsebuje 40 mg praška za raztopino za injiciranje.

Pakiranja z 1 vialo in 5 (5x1) vialami s praškom za raztopino za injiciranje.

Bolnišnična pakiranja: 1 viala, 5 (5x1) vial, 10 (10x1) vial in 20 (20x1) vial s praškom za raztopino za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Raztopino za injiciranje se pripravi z injiciranjem 10 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje v vialo s praškom. Po rekonstituciji nastane bistra rumenkasta raztopina. Tako pripravljeno raztopino se lahko injicira neposredno ali pa se jo aplicira po redčenju s 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5-odstotne raztopine glukoze (55 mg/ml) za injiciranje. Pri redčenju je treba uporabiti steklene ali plastične vsebnike.

Dokazano je bilo, da je zdravilo po rekonstituciji, ali rekonstituciji in redčenju, kemično in fizikalno stabilno 12 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Zdravila Controloc se ne sme pripraviti ali mešati z drugimi kot tukaj navedenimi topili.

Zdravilo je treba aplicirati intravensko. Aplikacija mora trajati 2-15 minut.

Vsebina viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Ostanek raztopine v viali ali raztopino spremenjenega videza (npr. motnost ali usedlina) je treba zavreči 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/96/00418/161-166

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

30. 9. 2016

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Heads of Medicines Agencies (HMA)
<http://www.hma.eu>.