SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CONTROLOC
40 mg gastrorezistentne tablete
Pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 40 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 40“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Controloc 40 mg je indiciran za primjenu kod draslih i adolescenta od 12 godina i više za:
- Refluksni ezofagistis.

Controloc 40 mg je indiciran za primjenu kod odraslih za:
- Eradikaciju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u kombinaciji sa prikladnim antibiotikom, kod pacijenata sa ulcerom duodenuma ili gastritisom.
- Ulcer želuca i duodenuma.
- Zollinger-Ellison sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i više:
Refluksni ezofagitis
Jedna gastrorezistentna tableta Controloca od 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza može biti udvostručena (povećati na 2 Cotroloc tablete od 40 mg dnevno), posebno u slučajevima kada nema odgovora na terapiju. Kod refluksnog ezofagitisa obično se preporučuje period liječenja u trajanju od 4 sedmice. Ako ovo nije dovoljno, izliječenje se obično postiže tokom naredne 4 sedmice.

Odrasli:
Eradikacija H. Pylori u kombinaciji sa dva prikladna antibiotika
Kod pacijenata sa želučanim ili duodenalnim ulcerom pozitivnih na infekciju sa H. pylori, mikroorganizam treba eliminisati kombinovanom terapijom. Potrebno je razmotriti upotrebu zvaničnog lokalnog vodiča (npr. nacionalne preporuke) koji se odnosi na otpornost bakterije i prikladnu upotrebu i propisivanje antibakterijskog reagensa. Ovisno o otpornosti, za eradikaciju H. pylori može se preporučiti sljedeća kombinovana terapija:

a) dva puta dnevno po jedna tableta lijeka Controloc od 40 mg
   + dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
   + dva puta dnevno 500 mg klaritromicina

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

b) dva puta dnevno po jedna tableta lijeka Controloc od 40 mg
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)
+ dva puta dnevno 250-500 mg klaritomicina

c) dva puta dnevno po jedna tableta lijeka Controloc od 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 400-500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)

U kombinovanoj terapiji za eradikaciju H. pylori infekcije, drugu Controloc tabletu od 40 mg treba uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Kombinovana terapija uopćeno se primjenjuje u trajanju od 7 dana, te se može produžiti za još 7 dana tako da ukupno trajanje liječenja bude dvije sedmice. Ako postoji indikacija za produženim liječenjem pantoprazolom, da bi se osiguralo izliječenje od ulcera, treba razmotriti doziranje za duodenalni i želučani ulcer.

U slučajevima kada kombinovana terapija nije opcija, npr. ako je pacijent negativan na test za H. pylori, treba primijeniti sljedeći način doziranja za lijek Controloc od 40mg u monoterapiji:

Liječenje želučanog ulcera
Jedna Controloc tableta od 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza može biti udvostručena (povećati na 2 Controloc tablete od 40 mg dnevno), posebno ako nema odgovora na druge tretmane. Period liječenja u trajanju od 4 sedmice obično se preporučuje u liječenju želučanog ulcera. Ako ovo nije dovoljno, liječenje će obično biti postignuto tokom naredne 4 sedmice.

Liječenje duodenalnog ulcera
Jedna Controloc tableta od 40 mg dnevno. U pojedinačnim slučajevima doza može biti udvostručena (povećati na 2 Controloc tablete od 40 mg dnevno), posebno ako nema odgovora na drugi tretman liječenja. Duodenalni ulcer obično bude izliječen tokom dvije sedmice. Ako dvosedmični period liječenja nije dovoljan, liječenje će se postići gotovo u svim slučajevima tokom naredne 2 sedmice.

Zollinger-Ellison sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije
Za dugotrajno liječenje Zollinger-Ellison sindroma i drugih stanja patološke hipersekrecije pacijenti trebaju započeti liječenje sa dnevnom dozom od 80 mg (2 Controloc 40 mg tablete). Nakon toga, doza se ovisno o izmjerenoj želučanoj kiselini povećava ili smanjuje. Kod doziranja iznad 80 mg na dan, doza se mora podijeliti i uzimati dva puta dnevno. Moguće je privremeno povećanje dnevne doze pantoprazola iznad 160 mg, ali se visoke doze ne primijenjuju duže nego što to zahtijeva odgovarajuća kontrola želučane kiseline. Dužina liječenja kod Zollinger-Ellison sindroma i drugih stanja patološke hipersekrecije nije ograničena i ovisi od kliničkih potreba.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem jetre
Kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem jetre dnevna doza od 20 mg pantoprazola (1 tableta sa 20 mg pantoprazola) ne bi trebala biti prekoračena. Controloc se ne smije koristiti u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata sa umjerenom do ozbiljnom disfunkcijom jetre, obzirom da trenutno nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti Controloca u kombinovanoj terapiji kod ove grupe pacijenata (pogledati poglavlje 4.4.)

Pacijenti sa oštećenjem bubrega
Nije potrebno podešavanje doziranja kod pacijenta sa narušenom bubrežnom funkcijom. Controloc se ne smije koristiti u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega, obzirom da trenutno nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti Controloca u kombinovanoj terapiji kod ove grupe pacijenata (vidjeti dio 5.2).

Stariji pacijenti

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

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 dobnoj skupini (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za oralnu primjenu.
Tablete se ne smiju lomiti ni žvakati i mora se ih se progutati čitave sa vodom, jedan sat prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole, ili na 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 poglavlje 4.2.).

Kombinovana terapija
Kod kombinovane terapije treba uzeti u obzir upute navedene u sažetku karakteristika lijekova koji se koriste u kombinovanoj terapiji..

Gastrični maligniteti
Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome gastričnog maligniteta i može odgoditi pravovremeno postavljanje dijagnoze. U slučaju pojave upozoravajućih simptoma (npr. značajno neplanirano gubljenje tjelesne težine, ponavljano povraćanje, otežano gutanje, povraćanje krvi, malokrvnost ili krv u stolici) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulcera, potrebno je isključiti postojanje maligniteta.

Ako bez obzira na adekvatnu terapiju simptomi i dalje postoje, treba poduzeti dalja ispitivanja.

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 kiselom intragastričnom pH, kao što je atazanavir, zbog značajnog smanjenja biodostupnosti ovih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Uticaj na apsorpciju vitamina B12
Kod bolesnika sa Zollinger-Ellison sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtijevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol kao i drugi blokatori kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) radi hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim zalihama ili povišenim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Dugotrajno liječenje
Bolesnici na dugotrajnoj terapiji, naročito dužoj od godinu dana, trebaju biti pod redovnim nadzorom.

Gastrointenstinalne infekcije uzrokovane bakterijama
Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem probavnom traktu. Liječenje Controloc-om može dovesti do blago

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

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 protonske pumpe kao što je pantoprazol bili liječeni 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 pogođenih pacijenata, hipomagnezemija (i hipomagnezijemija povezana sa hipokalcijemijom i/ili hipokalijemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.
Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske 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 protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

Rizik od frakture kuka, zapešća i kičme
Inhibitori protonske 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 protonske 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 protonske 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 protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske 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 mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1). Ukoliko se razine CgA i gastrina ne vrate u referentni raspon nakon inicijalnog mjerenja, mjerenje ponoviti 14 dana nakon obustave tretmana inhibitorom protonske pumpe.

Controloc sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, 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 dostupnost 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).

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

Ukoliko se smatra da je istovremena primjena inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonske pumpe neizbježna, 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 istovrmeno 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 ili 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 sistemsku 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.

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

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 Controlocom, 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 očekivati 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 (≥10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10000), nepoznato (ne može se 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	
Poremećaji imunog sistema			Reakcije pre-osjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaj metabolizma i ishrane			Hiperlipidemija i porast nivoa lipida (trigliceridi, holesterol); Promjene težine		Hiponatremija Hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4) Hipokalcemija [(1)] Hipokalemija[(1)]
Psihijatrijski poremećaji		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)

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

Učestalost Sistem organa	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja; Omaglica	Poremećaji čula okusa		Parestezija
Poremećaji vida			Poremećaji vida/zamagljen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi žlijezda fundusa (benigni)	Proljev; Mučnina/povraća-nje napetost trbuha i nadutost; zatvor; suhoća usta; bol u trbuhu i nelagoda			Mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		Porast jetrenih enzima (trans-aminaza,γ-GT)	Porast nivoa bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pojava osipa / egzantema; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Steven-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom; Multiformni eritem; Foto-senzibilnost; reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.).
Poremećaji koštano-mišićnog i vezivnog tkiva		Lom kuka, zapešća ili kičme (vidjeti dio 4.4)	Artralgija; Mijalgija		Mišićni spazam [(2)]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema					Intersticijski Nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene		Astenija, umor i slabost	Porast temperature; Periferni edem		

(1) Hipokalcemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane sa pojavom hipomagnezijemije
(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 bezbjedonosnom 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 bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

- 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 popunjen 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).

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 protonske pumpe, ATC kod: A02BC02

Mehanizam djelovanja
Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji specifičnim djelovanjem na protonske 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+, K+-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.

Farmakodinamički učinci
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 endokrinih (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 hromatogranina A (CgA) zbog smanjenjenog gastričnog aciditeta. Povišena razina CgA može utjecati na pretrage koje se odnose na neuroendokrine tumore.

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

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

5.2. Farmakokinetičke karateristike

Apsorpcija
Pantoprazol se brzo apsorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već nakon pojedinačne oralne doze od 40 mg. Maksimalna koncentracija u serumu od 2-3 µg/ml prosječno se postiže oko 2,5 sata nakon primjene i ta vrijednost se ne mijenja nakon produženog uzimanja.

Farmakokinetika se ne razlikuje nakon pojedinačne ili višestruke 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 fecesom. 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 umjereno 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.

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

Pacijenti starije životne dobi
Blagi porast AUC i Cmax kod starijih dobrovoljaca u odnosu na mlađe također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija
Nakon oralne primjene jedne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola kod djece u dobi od 5 do 16 godina, AUC i Cmax 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 konvecionalnim 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 (Cmax) 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 mladunaca 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 placentu 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)

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

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 25ºC.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

14 gastrorezistentnih tableta u Al-Al blisteru, u kartonskoj kutiji.
(1 Al/Al blister/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 recept.

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:

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.

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

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA:

CONTROLOC (pantoprazol) gastrorezistentne tablete, 14 x 40mg: 04-07.3-2-323/22 od 23.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.06.2023.

Odobreno
ALMBIH
23.6.2023.