bSAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CONTROLOC
40 mg
prašak za rastvor za injekciju.
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica kao aktivnu supstancu sadrži 40 mg pantoprazola (kao pantoprazol natrij).

Za poptuni popis pomoćnih suspstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.
Bjeličasti do bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Controloc 40 mg je indiciran za primjenu kod odraslih za:

- Refluksni ezofagistis.
- Ulcer želuca i duodenuma.
- Zollinger-Ellison sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije.

4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba primijeniti zdravstveni radnik pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Intravenska primjena Controloca preporučuje se samo ako oralna primjena nije moguća. Poznati su podaci o intravenskoj upotrebi do 7 dana. Čim oralna terapija postane moguća, treba prekinuti intravensko liječenje Controlocom i zamijeniti ga oralnom terapijom Controloc 40 mg gastrorezistentnim tabletama.

Doziranje

Čir na želucu, duodenalni čir ili refluksni ezofagitis:

Preporučena intravenska doza je jedna bočica Controloca (40 mg pantoprazola) na dan.

Zollinger-Ellison sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja:

Dugotrajno liječenje Zollinger-Ellison sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja treba započeti sa dnevnom dozom od 80 mg Controloca. Doze veće od 80 mg dnevno treba podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doze na više od 160 mg pantoprazola dnevno jeste moguće, ali takvu dozu ne treba primjenjivati duže nego je potrebno za postizanje adekvatne kontrole kiseline.
Ako je potrebna brza kontrola kiseline, početna doza od 2 x 80 mg Controloca je kod većine pacijenata dovoljna za smanjenje lučenja kiseline na ciljnu vrijednost (<10 mEq/h) unutar jednog sata.

Posebne populacije

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

Pacijenti s oštećenjem jetre

Pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre dnevna doza ne treba prelaziti 20 mg pantoprazola (pola bočice sa 40 mg pantoprazola) (pogledati poglavlje 4.4.).

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Pacijentima sa 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

Sigurnost i efikasnost primjene Controloc 40 mg praška za rastvor za injekcije kod djece ispod 18 godina nije utvrđena. Ne preporučuje se primjena lijeka Controloc 40 mg praška za rastvor za injekciju kod pacijenata mlađih od 18 godina.Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.2, ali nije moguće dati preporuku za doziranje

Način primjene

Rastvor za injekciju priprema se sa 10 mL 0.9%-tnog rastvora natrij hlorida (9 mg/mL). Uputstvo za pripremu pogledati u poglavlju 6.6. Rastvor se može upotrijebiti direktno ili se može primijeniti nakon miješanja sa 100 ml 0.9%-tnog rastvora natrij hlorida (9 mg/mL) ili 5%-tnog rastvora glukoze (55 mg/mL).

Pripremljen rastvor mora se upotrijebiti u roku 12 sati.

Lijek se primjenjuje intravenski u trajanju od 2 do 15 minuta.

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

Gastrični maligniteti

Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome gastričnog maligniteta i može odgoditi pravovremeno postavljanje dijagnoze. U slučaju prisutnosti alarmantnih simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak težine, često povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulcera potrebno je isključiti moguću malignost
Ako simptomi nastave da postoje, usprkos primjerenom liječenju, pacijenta treba uputiti na dalje pretrage.

Oštećenje jetre

Tokom liječenja, pacijentima sa ozbiljnim oštećenjem jetre, jetreni enzimi trebaju biti redovno kontrolisani. U slučaju porasta jetrenih enzima, liječenje treba prekinuti (vidjeti poglavlje 4.2.).

Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

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).

Gastrointenstinalne infekcije uzrokovane bakterijama
Tretman Controlocom može dovesti do manjeg porasta rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* ili *C. difficile*.

Hipomagnezmija
U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezemija kod pacijenata koji su inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol 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 hipokalciemijom i hipokalijemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.
Za pacijente kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za pacijente koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), ljekari 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.

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) povezane s liječenjem pantoprazolom, a koje mogu biti opasane po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8.).
Pacijente je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pomno pratiti na moguću pojavu istih.
U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti zamjenske terapijske opcije.

Subakutni kutani eritematozni lupus (engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*, 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

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

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

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).

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 pacijenata 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.

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

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.

Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama

Kod pacijenata koji su primali pantoprazol zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u nekim probirnim pretragama urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrdne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

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.
Ne postoje prikladni podaci o upotrebi pantoprazola kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (pogledati poglavlje 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 Controlocom, treba uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije Controlocom za majku.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije zabilježeno smanjenje plodnosti nakon primjene pantoprazola (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, pacijenti ne bi trebali upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

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 pacijenata, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
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

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

Učestalost Sistem organa	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pojava osipa / egzantema; Pruritus	Urtikarija; Angioedem		Steven-Johnsonov sindrom; Lyellov Sindrom (TEN); Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); Multiformni eritem; Foto-senzibilnost; 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					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Ginekomastija		
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	Tromboflebitis na mjestu injiciranja	Astenija, umor i slabost	Porast temperature; Periferni edem		

[(1)] Hipokalcemija 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 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:

- 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.

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

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 pacijenata 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.

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

Opšta farmakokinetika
Farmakokinetika se ne razlikuje nakon pojedinačne ili višestruke primjene. U obimu doza od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne i nakon oralne upotrebe i nakon intravenske upotrebe.

Raspodjela
Vezanje pantoprazola za bjelančevine plazme iznosi oko 98%. Volumen raspodjele je oko 0,15 L/kg.

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

Biotransformacija
Supstanca se se skoro u potpunosti metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s posljedičnom konjugacijom sulfatima. Ostali metabolički put uključuje oksidaciju putem CXP3A4.

Eliminacija
Poluživot je oko 1 sat, a klirens oko 0,1 L/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Radi specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim ćelijama poluvrijeme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicijom 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 h) nije značajno duži od poluživota pantoprazola.
Posebne populacije

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

Oštećenje bubrega
Ne preporučuje se snižavanje doze pantoprazola pacijentima sa narušenom funkcijom bubrega, uključujući i pacijente na dijalizi. Kao i kod zdravih pojedinaca, poluživot pantoprazola je kratak. Samo male količine pantoprazola se dijaliziraju. Iako glavni metabolit ima umjereno produženo poluvrijeme života (2-3 sata), ekskrecija je i dalje brza te ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje jetre
Iako se kod pacijenata sa cirozom jetre (razredi A i B prema Child-u) trajanje poluživota produžava na 7 do 9 sati, a vrijednosti AUC-a povećavaju za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu povećava se samo za faktor 1.5 u odnosu na zdrave pojedince.

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

Pedijatrijska populacija
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 i 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.

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

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

Dinatrij edetat.
Natrij hidroksid (za prilagođavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se pripremati sa otopina različitim od onih iz poglavlja 6.6.

6.3. Rok trajanja

Neotvorena bočica: 2 (dvije) godine.
Nakon rastvaranja, ili rastvaranja i razblaživanja, hemijska i fizikalna stabilnost tokom upotrebe dokazana je tokom 12 sati na temperaturi 25ºC.
Sa mikrobiološkog stajališta, rastvor treba upotrijebiti odmah.
Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja tokom upotrebe postaju odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi nižoj od 25ºC.
Bočicu čuvajte u kartonskom pakovanju kako biste je zaštitili od svjetlosti.

Uslove čuvanja razblaženog i rastvorenog lijeka potražite u poglavlju 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Količina od 40 mg praška za rastvor za injekciju nalazi se u bezbojnoj staklenoj bočici zapremine 10 ml (tip I) sa aluminijskim zatvaračem i sivim gumenim čepom.
Pakovanje sa jednom bočicom.

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

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.

Rastvor za injekcije priprema se ubrizgavanjem 10 mL otopinom natrij hlorida 9 mg/mL (0.9%) u bočicu sa suhim praškom. Ovaj rastvor se može direktno upotrijebiti ili se može primijeniti nakon miješanja sa 100 mL 0.9%-tnom otopinom natrij hlorida ili 5%-tnom (55 mg/mL) glukozom. Stakleni ili plastični spremnik može se koristiti za razrjeđivanje.

Nakon pripremanja, rastvor treba upotrijebiti u roku od 12 sati.
Sa mikrobiološkog stajališta, rastvor treba upotrijebiti odmah. U slučaju da se ne upotrijebi odmah, vrijeme skladištenja i uslovi čuvanja postaju odgovornost korisnika, te ne bi trebali stajati duže od 12 sati na temperaturi nižoj od 25ºC.

Lijek se primjenjuje intravenski u trajanju od 2 do 15 minuta.

Sadržaj jedne bočice namijenjen je samo za jednu upotrebu. Svaku količinu lijeka koja ostane u bočici ili joj se izgled promijeni (npr. zamuti se ili nastane talog) treba odbaciti u skladu sa lokalnim propisima.

6.6. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi.

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) prašak za rastvor za injekciju: 04-07.3-2-325/22 od 23.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 30.04.2024.

Odobreno
ALMBIH
30.4.2024.