

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Controloc 40 mg γαστροανθεκτικό δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 40 mg παντοπραζόλης (ως νατριούχο σεσκιυδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό δισκίο (δισκίο).

Κίτρινο, ελλειψοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που στη μία επιφάνειά του φέρει το αποτύπωμα «P40» με μελάνι χρώματος καφέ.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Controloc 40 mg ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω για την – Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση.

Το Controloc 40 mg ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Εκρίζωση του *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), σε συνδυασμό με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικά σε ασθενείς με έλκη που σχετίζονται με το *H. pylori*.
- Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος.
- Σύνδρομο Zollinger-Ellison και άλλες παθολογικές υπερεκκριτικές καταστάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση

Ένα δισκίο Controloc 40 mg την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιασθεί (αύξηση σε 2 δισκία Controloc 40 mg την ημέρα), ιδίως όταν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση σε άλλη θεραπεία. Μία περίοδος 4 εβδομάδων απαιτείται συνήθως για τη θεραπεία οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση. Εάν αυτή δεν είναι επαρκής, επούλωση θα επιτευχθεί συνήθως μέσα σε 4 επιπλέον εβδομάδες.

Ενήλικες

Εκρίζωση του *H. pylori* σε συνδυασμό με δύο κατάλληλα αντιβιοτικά

Σε ασθενείς με γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη οι οποίοι είναι θετικοί για *H. pylori*, πρέπει να επιτευχθεί εκρίζωση του βακτηριδίου με συνδυασμένη θεραπεία. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες τοπικές οδηγίες (π.χ. εθνικές συστάσεις) όσον αφορά τη βακτηριακή αντοχή και την κατάλληλη χρήση και συνταγογράφηση των αντιβακτηριακών φαρμάκων. Ανάλογα με τον τύπο της αντοχής, οι πιο κάτω συνδυασμοί μπορούν να συνιστώνται για την εκρίζωση του *H. pylori*:

- α) δύο φορές την ημέρα ένα δισκίο Controloc 40 mg
+ δύο φορές την ημέρα 1000 mg αμοξυκιλλίνης
+ δύο φορές την ημέρα 500 mg κλαριθρομυκίνης
- β) δύο φορές την ημέρα ένα δισκίο Controloc 40 mg
+ δύο φορές την ημέρα 400 - 500 mg μετρονιδαζόλης (ή 500 mg τινιδαζόλης)
+ δύο φορές την ημέρα 250 - 500 mg κλαριθρομυκίνης

- γ) δύο φορές την ημέρα ένα δισκίο Controlloc 40 mg
+ δύο φορές την ημέρα 1000 mg αμοξυκιλλίνης
+ δύο φορές την ημέρα 400 - 500 mg μετρονιδαζόλης (ή 500 mg τινιδαζόλης)

Στη συνδυασμένη θεραπεία για εκρίζωση λοίμωξης από *H. pylori*, το δεύτερο δισκίο Controlloc 40 mg πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα πριν το βραδινό γεύμα. Η συνδυασμένη θεραπεία εφαρμόζεται γενικά για 7 ημέρες και μπορεί να παραταθεί για 7 επιπλέον ημέρες, με συνολική διάρκεια το πολύ μέχρι δύο εβδομάδες. Εάν, για να εξασφαλισθεί η επούλωση των ελκών, ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με παντοπραζόλη, οι δοσολογικές συστάσεις για δωδεκαδακτυλικά και γαστρικά έλκη πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Εάν η συνδυασμένη θεραπεία δεν αποτελεί μία επιλογή, π.χ. εάν ο ασθενής έχει ελεγχθεί και βρεθεί αρνητικός για *H. pylori*, εφαρμόζονται οι πιο κάτω δοσολογικές κατευθυντήριες γραμμές για τη μονοθεραπεία με Controlloc 40 mg:

Θεραπεία γαστρικού έλκους

Ένα δισκίο Controlloc 40 mg την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιασθεί (αύξηση σε 2 δισκία Controlloc 40 mg την ημέρα) ιδίως όταν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση σε άλλη θεραπεία. Μία περίοδος 4 εβδομάδων απαιτείται συνήθως για τη θεραπεία γαστρικών ελκών. Εάν αυτή δεν είναι επαρκής, επούλωση θα επιτευχθεί συνήθως μέσα σε 4 επιπλέον εβδομάδες.

Θεραπεία δωδεκαδακτυλικού έλκους

Ένα δισκίο Controlloc 40 mg την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιασθεί (αύξηση σε 2 δισκία Controlloc 40 mg την ημέρα) ιδίως όταν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση σε άλλη θεραπεία. Ένα δωδεκαδακτυλικό έλκος γενικά επουλώνεται μέσα σε 2 εβδομάδες. Εάν μία περίοδος 2 εβδομάδων θεραπείας δεν είναι επαρκής, επούλωση θα επιτευχθεί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις μέσα σε 2 επιπλέον εβδομάδες.

Σύνδρομο Zollinger-Ellison και άλλες παθολογικές υπερεκκριτικές καταστάσεις

Για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση του συνδρόμου Zollinger-Ellison και άλλων παθολογικών υπερεκκριτικών καταστάσεων, οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία τους με ημερήσια δόση 80 mg (2 δισκία Controlloc 40 mg). Μετέπειτα, η δοσολογία μπορεί να προσδιορίζεται με τιτλοποίηση, αυξανόμενη ή μειούμενη αναλόγως των αναγκών, λαμβάνοντας τις μετρήσεις έκκρισης γαστρικού οξέος ως οδηγό. Με δόσεις άνω των 80 mg ημερησίως, η δόση πρέπει να διαιρείται και να χορηγείται δύο φορές ημερησίως. Παροδική αύξηση της δοσολογίας άνω των 160 mg παντοπραζόλης είναι δυνατή αλλά δεν πρέπει να εφαρμόζεται για χρονικό διάστημα μακρύτερο από όσο απαιτείται για τον επαρκή έλεγχο του οξέος.

Η διάρκεια της θεραπείας σε σύνδρομο Zollinger-Ellison και άλλες παθολογικές υπερεκκριτικές καταστάσεις δεν είναι περιορισμένη και πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες.

Ειδικό πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της ημερήσιας δόσης 20 mg παντοπραζόλης (1 δισκίου 20 mg παντοπραζόλης) σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το Controlloc 40 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμένη θεραπεία για εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Controlloc 40 mg στη συνδυασμένη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Το Controlloc 40 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμένη θεραπεία για εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Controlloc 40 mg στη συνδυασμένη θεραπεία αυτών

των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Controloc 40 mg δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, λόγω περιορισμένων στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα 1 ώρα πριν από γεύμα μαζί με λίγο νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να ελέγχονται τακτικά κατά τη διάρκεια θεραπείας με παντοπραζόλη, ιδίως σε μακροχρόνια χρήση. Στην περίπτωση αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνδυασμένη θεραπεία

Στην περίπτωση της συνδυασμένης θεραπείας, οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών των αντίστοιχων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Γαστρική κακοήθεια

Η συμπτωματική ανταπόκριση στην παντοπραζόλη μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα της γαστρικής κακοήθειας και μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση. Σε περίπτωση οποιουδήποτε προειδοποιητικού συμπτώματος (π.χ. σημαντικής, ακούσιας απώλειας βάρους, υποτροπιάζοντος εμέτου, δυσφαγίας, αιματέμεσης, αναιμίας ή μέλαινας) και σε περίπτωση υποψίας ή ύπαρξης γαστρικού έλκους, πρέπει να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο κακοήθειας.

Το ενδεχόμενο περαιτέρω διερεύνησης πρέπει να εξετασθεί, εάν τα συμπτώματα επιμένουν, παρά την επαρκή θεραπεία.

Συγχορήγηση με αναστολείς πρωτεασών HIV

Η συγχορήγηση της παντοπραζόλης δεν συνιστάται με αναστολείς πρωτεασών HIV για τους οποίους η απορρόφηση εξαρτάται από το όξινο ενδογαστρικό pH όπως η αταζαναβίρη, λόγω σημαντικής μείωσης στη βιοδιαθεσιμότητά τους (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση στην απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂

Σε ασθενείς με σύνδρομο Zollinger-Ellison και άλλες παθολογικές υπερεκκριτικές καταστάσεις που απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία, η παντοπραζόλη, όπως όλα τα φάρμακα που είναι αναστολείς οξέος, μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ (κυανοκοβαλαμίνης) λόγω υποχλωρυδρίας ή αχλωρυδρίας. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένα αποθέματα στον οργανισμό ή με παράγοντες κινδύνου για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B₁₂ σε μακροχρόνια θεραπεία ή εάν παρατηρούνται αντίστοιχα κλινικά συμπτώματα.

Μακροχρόνια θεραπεία

Σε μακροχρόνια θεραπεία, ιδιαίτερα όταν αυτή υπερβαίνει τον 1 χρόνο, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Γαστρεντερικές λοιμώξεις προκαλούμενες από βακτήρια

Η θεραπεία με Controlloc 40 mg μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια όπως η *Salmonella* και το *Campylobacter* ή το *C. difficile*.

Υπομαγνησισαιμία

Έχει σπάνια αναφερθεί σοβαρή υπομαγνησισαιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) όπως η παντοπραζόλη για τουλάχιστον τρεις μήνες και, στις περισσότερες περιπτώσεις, για ένα έτος. Σοβαρές εκδηλώσεις υπομαγνησισαιμίας όπως κόπωση, τετανία, παραλήρημα, σπασμοί, ζάλη και κοιλιακή αρρυθμία, μπορεί να συμβούν αλλά ενδέχεται να ξεκινήσουν ύπουλα και να παραβλεφθούν. Η υπομαγνησισαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊμία ή/και υποκαλσιαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους από τους ασθενείς που επηρεάστηκαν, η υπομαγνησισαιμία (και η υπομαγνησισαιμία που συνδέεται με υπασβεστιαϊμία ή/και υποκαλσιαιμία) βελτιώθηκε μετά από αντικατάσταση με μαγνήσιο και διακοπή των αναστολέων αντλίας πρωτονίων.

Σε ασθενείς που αναμένεται να είναι υπό παρατεταμένη θεραπεία ή που λαμβάνουν αναστολείς αντλίας πρωτονίων με διγοξίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησισαιμία (π.χ. διουρητικά), οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να σκέπτονται το ενδεχόμενο μέτρησης των επιπέδων μαγνησίου πριν την έναρξη θεραπείας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κατάγματα οστών

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ειδικά εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις και για μεγάλη διάρκεια (>1 έτος), ενδέχεται να αυξήσουν μέτρια τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος στο ισχίο, στον καρπό και στη σπονδυλική στήλη, κυρίως στα ηλικιωμένα άτομα ή επί υπάρξεως άλλων αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου. Μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν πως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να αυξήσουν το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος κατά 10 - 40%. Μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να συμβεί λόγω άλλων παραγόντων κινδύνου. Οι ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης πρέπει να έχουν φροντίδα σύμφωνα με τις επικρατούσες κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής και πρέπει να έχουν επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου.

Βαριές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Σε συσχέτιση με την παντοπραζόλη έχουν αναφερθεί, με μη γνωστή συχνότητα, βαριές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένου πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), τα οποία μπορούν να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

Εάν παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδεικνύουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η παντοπραζόλη και να εξεταστεί μια εναλλακτική θεραπεία.

Υποξός δερματικός ερυθματώδης λύκος (YALE)

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων σχετίζονται με πολύ σπάνια περιστατικά υποξέος δερματικού ερυθματώδους λύκου. Εάν παρατηρηθούν βλάβες, ιδίως σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο, συνοδευόμενες από αρθραλγία, ο ασθενής πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης του Controlloc 40 mg. Η εμφάνιση υποξέος δερματικού ερυθματώδους λύκου μετά από τη χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο υποξέος δερματικού ερυθματώδους λύκου με άλλους αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Αλληλεπίδραση με εργαστηριακές εξετάσεις

Τα αυξημένα επίπεδα χρωμογρανίνης A (CgA) ενδέχεται να επηρεάζουν τη διερεύνηση νευροενδοκρινικών όγκων. Για να αποφεύγεται αυτή η αλληλεπίδραση, η θεραπεία με Controlloc πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις μετρήσεις της CgA (βλ. παράγραφο

5.1). Εάν οι τιμές της CgA και της γαστρίνης δεν επανέλθουν εντός του εύρους των τιμών αναφοράς μετά την αρχική μέτρηση, οι μετρήσεις πρέπει να επαναληφθούν 14 ημέρες μετά τη διακοπή της χρήσης αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

Το Controloc περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα με φαρμακοκινητική απορρόφησης εξαρτώμενη από το pH

Λόγω ισχυρής και μακράς διάρκειας αναστολής της έκκρισης γαστρικού οξέος, η παντοπραζόλη μπορεί να παρεμποδίζει την απορρόφηση φαρμακευτικών προϊόντων όπου το γαστρικό pH είναι μια σημαντική καθοριστική παράμετρος της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας, π.χ. ορισμένων αντιμυκητιασικών αζολών όπως κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, ποσακοναζόλης και άλλων φαρμάκων όπως η ερλοτινίμη.

Αναστολείς πρωτεασών HIV

Η συγχωρήγηση της παντοπραζόλης δεν συνιστάται με αναστολείς πρωτεασών HIV, για τους οποίους η απορρόφηση εξαρτάται από το όξινο ενδογαστρικό pH όπως η αταζαναβίρη, λόγω σημαντικής μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας αυτών των φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν ο συνδυασμός αναστολέων πρωτεασών HIV με αναστολέα αντλίας πρωτονίων κριθεί αναπόφευκτος, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (π.χ. ιικού φορτίου). Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της δόσης 20 mg παντοπραζόλης ημερησίως. Η δοσολογία των αναστολέων πρωτεασών HIV ενδέχεται να χρειάζεται να προσαρμοσθεί.

Κουμαρινικά αντιπηκτικά (φαινπροκουμόνη ή βαρφαρίνη)

Η συγχωρήγηση παντοπραζόλης με βαρφαρίνη ή φαινπροκουμόνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης, της φαινπροκουμόνης ή το INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση). Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές αύξησης της τιμής του INR και του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς αντλίας πρωτονίων και βαρφαρίνη ή φαινπροκουμόνη ταυτόχρονα. Αυξήσεις στο INR και στον χρόνο προθρομβίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική αιμορραγία, ακόμη και στο θάνατο. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με παντοπραζόλη και βαρφαρίνη ή φαινπροκουμόνη μπορεί να χρειάζεται να παρακολουθούνται για την αύξηση του INR και του χρόνου προθρομβίνης.

Μεθοτρεξάτη

Η ταυτόχρονη χρήση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης (π.χ. 300 mg) και αναστολέων αντλίας πρωτονίων έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα μεθοτρεξάτης σε μερικούς ασθενείς. Επομένως σε καταστάσεις όπου χρησιμοποιείται υψηλή δόση μεθοτρεξάτης, για παράδειγμα σε καρκίνο και ψωρίαση, μπορεί να χρειάζεται να εξετασθεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της παντοπραζόλης.

Άλλες μελέτες αλληλεπιδράσεων

Η παντοπραζόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η απομεθυλίωση από το CYP2C19 και άλλες μεταβολικές οδοί περιλαμβάνουν οξείδωση από το CYP3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω αυτών των οδών, όπως καρβαμαζεπίνη, διαζεπάμη, γλιβενκλαμίδη, νιφεδιπίνη και ένα από του στόματος αντισυλληπτικό που περιέχει λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη δεν έδειξαν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Αλληλεπίδραση της παντοπραζόλης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες που μεταβολίζονται με χρήση του ίδιου ενζυμικού συστήματος δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Αποτελέσματα από διάφορες μελέτες αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι η παντοπραζόλη δεν επηρεάζει το μεταβολισμό δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως καφεΐνη, θεοφυλλίνη), από το CYP2C9 (όπως πιροξικάμη, δικλοφενάκη, ναπροξένη), από το CYP2D6 (όπως μετοπρολόλη), από το CYP2E1 (όπως αιθανόλη) ή δεν επηρεάζει τη σχετιζόμενη με την p-γλυκοπρωτεΐνη απορρόφηση της διγοξίνης.

Δεν υπήρξαν αλληλεπιδράσεις με συγχρόνως χορηγούμενα αντιόξινα.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί χορηγώντας παντοπραζόλη ταυτόχρονα με τα αντίστοιχα αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη, αμοξυκιλλίνη). Δεν βρέθηκαν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν ή επάγουν το CYP2C19:

Οι αναστολείς του CYP2C19 όπως η φλουβοξαμίνη μπορεί να αυξήσουν την συστηματική έκθεση στην παντοπραζόλη. Το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης μπορεί να πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλές δόσεις παντοπραζόλης ή για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Οι ενζυμικοί επαγωγείς που επηρεάζουν τα CYP2C19 και CYP3A4 όπως η ριφαμπικίνη και το βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των αναστολέων αντλίας πρωτονίων που μεταβολίζονται μέσω αυτών των ενζυμικών συστημάτων.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-εργαστηριακών δοκιμών

Έχουν υπάρξει αναφορές ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε μερικές δοκιμές ούρων διαλογής για τετραϋδροκανναβινόλη (THC) σε ασθενείς που λάμβαναν παντοπραζόλη. Θα πρέπει να εξεταστεί μια εναλλακτική μέθοδος επιβεβαίωσης για τη διακρίβωση θετικών αποτελεσμάτων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μια μέτρια ποσότητα δεδομένων σε εγκύους γυναίκες (μεταξύ 300 – 1000 εκβάσεων κύησης) δεν δείχνει δυσπλαστική τοξικότητα ή εμβρυοτοξικότητα ή νεογνική τοξικότητα της παντοπραζόλης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Controloc 40 mg κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της παντοπραζόλης στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την απέκκριση της παντοπραζόλης στο μητρικό γάλα αλλά έχει αναφερθεί απέκκριση στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος για τα βρέφη/νεογνά δεν μπορεί να αποκλειστεί. Γι' αυτόν το λόγο, η απόφαση για το εάν διακοπεί ο θηλασμός ή διακοπεί/σταματήσει η θεραπεία με Controloc 40 mg πρέπει να λαμβάνεται αξιολογώντας το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Controloc 40 mg για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν ενδείξεις μειωμένης γονιμότητας μετά τη χορήγηση παντοπραζόλης σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η παντοπραζόλη δεν έχει ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και οπτικές διαταραχές μπορεί να εμφανισθούν (βλ. παράγραφο

4.8). Εάν υπάρξει επίδραση, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίπου το 5% των ασθενών μπορεί να αναμένεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την παντοπραζόλη, οι οποίες κατατάσσονται με την ακόλουθη ταξινόμηση ως προς τη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί η συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας και για το λόγο αυτό κατατάσσονται ως «μη γνωστές», ως προς τη συχνότητα.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες με παντοπραζόλη σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Ακοκκιοκυτταραιμία	Θρομβοπενία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και αναφυλακτικής καταπληξίας)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Υπερλιπιδαιμίες και αυξήσεις λιπιδίων (τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης), μεταβολές σωματικού βάρους		Υπονατρίαμια, υπομαγνησιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4), υπασβεστιαμία ⁽¹⁾ , υποκαλσιαιμία ⁽¹⁾
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχές ύπνου	Κατάθλιψη (και όλες οι καταστάσεις επιδείνωσης)	Αποπροσανατολισμός (και όλες οι καταστάσεις επιδείνωσης)	Ψευδαίσθηση, σύγχυση (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιάθεση, καθώς και επιδείνωση αυτών των συμπτωμάτων

Συχνότητα Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
					σε περίπτωση προϋπαρξής)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη	Διαταραχές γεύσης		Παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές			Διαταραχές όρασης / θαμπή όραση		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύποδες αδενίων θόλου (καλοήθειες)	Διάρροια, ναυτία / έμετος, διάταση της κοιλίας και μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος και δυσφορία			Μικροσκοπική κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατικά ένζυμα αυξημένα (τρανσαμινάσες, γ-GT)	Χολερυθρίνη αυξημένη		Ηπατοκυτταρική βλάβη, ίκτερος, ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση, αγγειοοίδημα		Σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell (TEN), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), πολύμορφο ερύθημα, φωτοευαισθησία, Υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Κάταγμα στο ισχίο, στον καρπό ή στη σπονδυλική στήλη (βλ. παράγραφο 4.4)	Αρθραλγία, μυαλγία		Μυϊκός σπασμός ⁽²⁾
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων

Συχνότητα Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
					σοληναρίων (με πιθανή εξέλιξη σε νεφρική δυσλειτουργία)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Γυναικομαστία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Εξασθένιση, κόπωση και αίσθημα κακουχίας	Θερμοκρασία σώματος αυξημένη, οίδημα περιφερικό		

1. Η υπασβεστιαμία και/ή υποκαλσιαιμία μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση υπομαγνησιαμίας (βλ. παράγραφο 4.4).
2. Μυϊκός σπασμός ως συνέπεια διαταραχής ηλεκτρολυτών

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: + 30 213 2040380/337, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν γνωστά συμπτώματα υπερδοσολογίας στον άνθρωπο.

Συστηματική έκθεση σε δόσεις έως 240 mg χορηγούμενες ενδοφλεβίως για 2 λεπτά ήταν καλά ανεκτές.

Επειδή η παντοπραζόλη παρουσιάζει υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης, δεν είναι εύκολα διωλίσιμη.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας με κλινικά σημεία δηλητηρίασης, εκτός από συμπτωματική και υποστηρικτική αντιμετώπιση, δεν μπορούν να γίνουν ειδικές θεραπευτικές συστάσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς αντλίας πρωτονίων, κωδικός ATC: A02BC02

Μηχανισμός δράσης

Η παντοπραζόλη είναι μία υποκατεστημένη βενζιμιδαζόλη η οποία αναστέλλει την έκκριση υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι με ειδικό αποκλεισμό των αντλιών πρωτονίων των τοιχωματικών κυττάρων.

Η παντοπραζόλη μετατρέπεται στην ενεργό της μορφή στο όξινο περιβάλλον των τοιχωματικών κυττάρων, όπου αναστέλλει το ένζυμο H^+ , K^+ -ATPάση, δηλαδή το τελικό στάδιο παραγωγής

υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι. Η αναστολή είναι δοσοεξαρτώμενη και επηρεάζει και τη βασική έκκριση οξέος και την έκκριση οξέος μετά από διέγερση. Στους περισσότερους ασθενείς, απαλλαγή από τα συμπτώματα επιτυγχάνεται μέσα σε 2 εβδομάδες. Όπως και με άλλους αναστολείς αντλίας πρωτονίων και H₂-ανταγωνιστές, η θεραπεία με παντοπραζόλη μειώνει την οξύτητα του στομάχου και ως εκ τούτου αυξάνει τη γαστρίνη, σε αναλογία με τη μείωση της οξύτητας. Η αύξηση της γαστρίνης είναι αναστρέψιμη. Επειδή η παντοπραζόλη ενώνεται με το ένζυμο μακράν του επιπέδου των κυτταρικών υποδοχέων, μπορεί να αναστείλει την έκκριση υδροχλωρικού οξέος ανεξάρτητα από τη διέγερση από άλλες ουσίες (ακετυλοχολίνη, ισταμίνη, γαστρίνη). Η δράση είναι η ίδια είτε το προϊόν χορηγείται από το στόμα είτε χορηγείται ενδοφλεβίως.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι τιμές γαστρίνης σε νηστεία αυξάνονται υπό την επίδραση της παντοπραζόλης. Σε βραχυχρόνια χρήση, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπερβαίνουν το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, τα επίπεδα γαστρίνης διπλασιάζονται στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο, υπερβολική αύξηση συμβαίνει μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται μικρή έως μέτρια αύξηση του αριθμού των ειδικών ενδοκρινικών (ECL) κυττάρων στο στομάχι, στη μειοψηφία των περιπτώσεων, κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (απλή έως αδενωματώδης υπερπλασία). Ωστόσο, σύμφωνα με τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, ο σχηματισμός καρκινοειδών προδρομών (άτυπη υπερπλασία) ή γαστρικών καρκινοειδών όπως βρέθηκαν σε πειράματα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3) δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο.

Επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με παντοπραζόλη για περισσότερο από ένα χρόνο, στις ενδοκρινικές παραμέτρους του θυρεοειδούς, δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών σε ζώα.

Κατά τη θεραπεία με αντιεκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η μείωση της έκκρισης οξέων προκαλεί αύξηση των επιπέδων γαστρίνης στον ορό. Ομοίως, αυξάνονται τα επίπεδα CgA λόγω της μειωμένης γαστρικής οξύτητας. Τα αυξημένα επίπεδα CgA ενδέχεται να επηρεάζουν τη διερεύνηση νευροενδοκρινικών όγκων.

Από τα διαθέσιμα δημοσιευμένα στοιχεία προκύπτει ότι η χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες έως και 2 εβδομάδες πριν από τις μετρήσεις της CgA. Σκοπός της διακοπής είναι να διευκολυνθεί η επάνοδος τυχόν ψευδώς αυξημένων τιμών της CgA μετά τη θεραπεία με PPI εντός του εύρους των τιμών αναφοράς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η παντοπραζόλη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται ακόμη και ύστερα από μία εφάπαξ δόση 40 mg από το στόμα. Κατά μέσο όρο, σε περίπου 2,5 ώρες μετά τη χορήγηση επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό που είναι περίπου 2-3 µg/mL και αυτές οι τιμές παραμένουν σταθερές μετά από πολλαπλή χορήγηση.

Η φαρμακοκινητική δεν διαφέρει μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Στο εύρος δόσεων 10 έως 80 mg, η κινητική της παντοπραζόλης στο πλάσμα είναι γραμμική μετά και από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από το δισκίο βρέθηκε να είναι περίπου 77%. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν είχε επίδραση στην AUC, στη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό και συνεπώς στη βιοδιαθεσιμότητα. Μόνο η μεταβλητότητα του λανθάνοντος χρόνου θα αυξηθεί με ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Κατανομή

Το ποσοστό δέσμευσης της παντοπραζόλης από τις πρωτεΐνες του ορού είναι περίπου 98%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,15 L/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η ουσία μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η

απομεθυλίωση από το CYP2C19 με επακόλουθη σύζευξη με θειικό ιόν. Άλλη μεταβολική οδός περιλαμβάνει οξείδωση από το CYP3A4.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι περίπου 1 ώρα και η κάθαρση είναι περίπου 0,1 L/ώρα/kg. Υπήρξαν λίγες περιπτώσεις υποκειμένων με καθυστερημένη απομάκρυνση. Λόγω της ειδικής σύνδεσης της παντοπραζόλης με τις αντλίες πρωτονίων του τοιχωματικού κυττάρου, ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης δεν συσχετίζεται με την πολύ μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (αναστολή της έκκρισης οξέος).

Η νεφρική απομάκρυνση αντιπροσωπεύει την κύρια οδό απέκκρισης (περίπου 80%) για τους μεταβολίτες της παντοπραζόλης, ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται με τα κόπρανα. Ο κύριος μεταβολίτης και στον ορό και στα ούρα είναι η απομεθυλωμένη παντοπραζόλη, η οποία συζεύγνυται με θειικό ιόν. Ο χρόνος ημιζωής του κύριου μεταβολίτη (περίπου 1,5 ώρα) δεν είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτόν της παντοπραζόλης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς μεταβολιστές

Περίπου το 3% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού έχει έλλειψη λειτουργικού ενζύμου CYP2C19 και καλούνται άτομα με χαμηλή ικανότητα μεταβολισμού. Σε αυτά τα άτομα ο μεταβολισμός της παντοπραζόλης είναι πιθανό να καταλύεται κυρίως από το CYP3A4. Μετά από εφάπαξ χορήγηση 40 mg παντοπραζόλης, η μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου ήταν περίπου 6 φορές μεγαλύτερη στα άτομα με χαμηλή ικανότητα μεταβολισμού σε σύγκριση με υποκείμενα που είχαν λειτουργικό ένζυμο CYP2C19 (άτομα με υψηλή ικανότητα μεταβολισμού). Οι μέσες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά περίπου 60%. Αυτά τα ευρήματα δεν επηρεάζουν τη δοσολογία της παντοπραζόλης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται μείωση της δόσης όταν η παντοπραζόλη χορηγείται σε ασθενείς με περιορισμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένων των ασθενών υπό διύλιση). Όπως και σε υγιή υποκείμενα, ο χρόνος ημιζωής της παντοπραζόλης είναι βραχύς. Μόνο πολύ μικρές ποσότητες της παντοπραζόλης αιμοκαθάρονται. Παρόλο που ο κύριος μεταβολίτης έχει μία μέτρια καθυστέρηση στο χρόνο ημιζωής (2 - 3 ώρες), η αποβολή εξακολουθεί να είναι ταχεία και έτσι δεν επέρχεται συσσώρευση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Παρόλο που σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (κατηγορίες A και B κατά Child), οι τιμές του χρόνου ημιζωής αυξήθηκαν και κυμάνθηκαν μεταξύ 7 και 9 ωρών και οι τιμές της AUC αυξήθηκαν κατά ένα συντελεστή 5 - 7, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό αυξήθηκε μόνο ελαφρώς κατά ένα συντελεστή 1,5 σε σύγκριση με τη μέγιστη συγκέντρωση σε υγιή υποκείμενα.

Ηλικιωμένοι

Μία μικρή αύξηση της AUC και της C_{max} σε ηλικιωμένους εθελοντές σε σύγκριση με νεότερους εθελοντές, επίσης δεν είναι κλινικώς σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση δόσεων 20 ή 40 mg παντοπραζόλης από του στόματος, σε παιδιά ηλικίας 5 - 16 ετών, η AUC και η C_{max} ήταν εντός του εύρους των αντίστοιχων τιμών σε ενήλικες. Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση ενδοφλέβιων δόσεων παντοπραζόλης 0,8 ή 1,6 mg/kg, σε παιδιά ηλικίας 2 - 16 ετών, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης της παντοπραζόλης και της ηλικίας ή του βάρους. Η AUC και ο όγκος κατανομής είχαν τιμές αντίστοιχες με αυτές των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Στις διετεείς μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους, βρέθηκαν νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα. Επιπροσθέτως, βρέθηκαν πλακώδη θηλώματα στο πρόσθιο μέρος του στομάχου αρουραίων. Ο μηχανισμός που οδηγεί στο σχηματισμό γαστρικών καρκινοειδών από υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες έχει ερευνηθεί προσεκτικά και επιτρέπει το συμπέρασμα ότι είναι δευτερογενής αντίδραση στη μεγάλη άνοδο των επιπέδων γαστρίνης του ορού που εμφανίζεται στον αρουραίο κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας με υψηλή δόση. Στις διετεείς μελέτες σε τρωκτικά, αυξημένος αριθμός ηπατικών όγκων παρατηρήθηκε σε αρουραίους και σε θηλυκά ποντίκια και ερμηνεύθηκε ότι οφειλόταν στον υψηλό βαθμό μεταβολισμού της παντοπραζόλης στο ήπαρ.

Μικρή αύξηση των νεοπλασματικών αλλοιώσεων του θυρεοειδούς παρατηρήθηκε στην ομάδα των αρουραίων που ελάμβαναν την υψηλότερη δόση (200 mg/kg). Η εμφάνιση αυτών των νεοπλασμάτων συσχετίζεται με τις μεταβολές που προκλήθηκαν από την παντοπραζόλη στη διάσπαση της θυροξίνης στο ήπαρ του αρουραίου. Επειδή η θεραπευτική δόση στον άνθρωπο είναι χαμηλή, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο θυρεοειδή αδένα.

Σε μια μελέτη αναπαραγωγής μετά τον τοκετό επίμυων που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ανάπτυξη των οστών, παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας απογόνων (θνησιμότητα, χαμηλότερο μέσο σωματικό βάρος, χαμηλότερη μέση αύξηση του σωματικού βάρους και μειωμένη ανάπτυξη των οστών) σε εκθέσεις (Cmax) περίπου 2 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση. Μέχρι το τέλος της φάσης ανάκτησης, οι παράμετροι των οστών ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων και τα βάρη του σώματος τείνουν επίσης προς την αναστρεψιμότητα μετά από μία περίοδο ανάκτησης χωρίς φάρμακα. Η αυξημένη θνησιμότητα έχει αναφερθεί μόνο σε απογαλακτισμένα κουτάβια αρουραίων (ηλικίας έως 21 ημερών), η οποία εκτιμάται ότι αντιστοιχεί σε βρέφη ηλικίας έως 2 ετών. Η συνάφεια αυτού του ευρήματος με τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ασαφής. Μια προηγούμενη περιγεννητική μελέτη σε αρουραίους σε ελαφρώς χαμηλότερες δόσεις δεν διαπίστωσε ανεπιθύμητες ενέργειες στα 3 mg/kg σε σύγκριση με μία χαμηλή δόση 5 mg/kg σε αυτή τη μελέτη.

Έρευνες δεν έδειξαν μειωμένη γονιμότητα ή τερατογόνες ενέργειες.

Διερευνήθηκε η διαπερατότητα του πλακούντα στον αρουραίο και βρέθηκε ότι αυξάνεται σε προχωρημένη κύηση. Ως αποτέλεσμα, η συγκέντρωση της παντοπραζόλης στο έμβρυο αυξάνεται λίγο πριν τον τοκετό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Νάτριο ανθρακικό, άνυδρο

Μαννιτόλη (E421)

Κροσποβιδόνη

Ποβιδόνη K90

Ασβέστιο στεατικό

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη

Ποβιδόνη K25

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-αιθυλεστέρα ακρυλικού (1:1)

Πολυσορβικό 80

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Τριαιθυλεστέρας κιτρικός

Μελάνι τυπογραφικό:

Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Αμμωνίας διάλυμα, συμπυκνωμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασίες σε κυψέλη
3 χρόνια.

Φιάλες

Μη ανοιχθείσες: 3 χρόνια
Μετά το πρώτο άνοιγμα: 100 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με βιδωτό πώμα από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE).

7	γαστροανθεκτικά δισκία
10	γαστροανθεκτικά δισκία
14	γαστροανθεκτικά δισκία
15	γαστροανθεκτικά δισκία
24	γαστροανθεκτικά δισκία
28	γαστροανθεκτικά δισκία
30	γαστροανθεκτικά δισκία
48	γαστροανθεκτικά δισκία
49	γαστροανθεκτικά δισκία
56	γαστροανθεκτικά δισκία
60	γαστροανθεκτικά δισκία
84	γαστροανθεκτικά δισκία
90	γαστροανθεκτικά δισκία
98	γαστροανθεκτικά δισκία
98 (2x49)	γαστροανθεκτικά δισκία
100	γαστροανθεκτικά δισκία

Νοσοκομειακή συσκευασία με	50	γαστροανθεκτικά δισκία
	90	γαστροανθεκτικά δισκία
	100	γαστροανθεκτικά δισκία
	140	γαστροανθεκτικά δισκία
	140 (10x14)	γαστροανθεκτικά δισκία
	150 (10x15)	γαστροανθεκτικά δισκία
	700 (5x140)	γαστροανθεκτικά δισκία

Κυψέλη (κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου) χωρίς ενίσχυση από χαρτόνι.

Κυψέλη (κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου) με ενίσχυση από χαρτόνι (blister wallet).

7	γαστροανθεκτικά δισκία
10	γαστροανθεκτικά δισκία
14	γαστροανθεκτικά δισκία
15	γαστροανθεκτικά δισκία
24	γαστροανθεκτικά δισκία
28	γαστροανθεκτικά δισκία
30	γαστροανθεκτικά δισκία
48	γαστροανθεκτικά δισκία
49	γαστροανθεκτικά δισκία
56	γαστροανθεκτικά δισκία
60	γαστροανθεκτικά δισκία
84	γαστροανθεκτικά δισκία
90	γαστροανθεκτικά δισκία
98	γαστροανθεκτικά δισκία
98 (2x49)	γαστροανθεκτικά δισκία
100	γαστροανθεκτικά δισκία
112	γαστροανθεκτικά δισκία
168	γαστροανθεκτικά δισκία

Νοσοκομειακή συσκευασία με	50	γαστροανθεκτικά δισκία
	90	γαστροανθεκτικά δισκία
	100	γαστροανθεκτικά δισκία
	140	γαστροανθεκτικά δισκία
	50 (50x1)	γαστροανθεκτικά δισκία
	140 (10x14)	γαστροανθεκτικά δισκία
	150 (10x15)	γαστροανθεκτικά δισκία
	500	γαστροανθεκτικά δισκία
	700 (5x140)	γαστροανθεκτικά δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά:

Κυψέλη (κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου) χωρίς ενίσχυση από χαρτόνι.

14	γαστροανθεκτικά δισκία
28	γαστροανθεκτικά δισκία

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Αγίου Κωνσταντίνου 59-61
151 24 Μαρούσι Αττικής
Τηλ.: 210 6387800
Fax: 210 6387801

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

77299/16/23-04-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12/09/1995

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 02/02/2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του ΕΟΦ (<http://www.eof.gr>).

CONTROLOC - οδηγίες από THERAPIA.GR