

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).

Έκδοχο

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 «P 40» με μελάνι χρώματος καφέ.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω
Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση.

Ενήλικες

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

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

Συνιστώμενη δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση

Ένα δισκίο Controloc την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιασθεί (αύξηση σε 2 δισκία Controloc 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
+ δύο φορές την ημέρα 1000 mg αμοξυκιλλίνης
+ δύο φορές την ημέρα 500 mg κλαριθρομυκίνης

- β) δύο φορές την ημέρα ένα δισκίο Controloc
+ 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 Controloc
+ 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 Controloc 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 Controloc:

Θεραπεία γαστρικού έλκους

Ένα δισκίο Controloc την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιασθεί (αύξηση σε 2 δισκία Controloc 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 Controloc την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιασθεί (αύξηση σε 2 δισκία Controloc 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 Controloc 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

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Το Controloc δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, λόγω περιορισμένων

στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

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 Controloc 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 Controloc στη συνδυασμένη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Το Controloc 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 Controloc στη συνδυασμένη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, σε υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη συνδυασμένη θεραπεία.

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.

Σε περίπτωση προειδοποιητικών συμπτωμάτων

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, επειδή η θεραπεία με παντοπραζόλη μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση.

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

Συγχορήγηση με αταζαναβίρη

Συγχορήγηση αταζαναβίρης με αναστολείς αντλίας πρωτονίων δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν ο συνδυασμός αταζαναβίρης με αναστολέα αντλίας πρωτονίων κριθεί αναπόφευκτος, συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση (π.χ. ικού φορτίου) σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της δόσης 20 mg παντοπραζόλης ημερησίως.

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 οξέως, 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 παντοπραζόλη, όπως όλοι οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs), μπορεί να αναμένεται να αυξάνει τις τιμές στις μετρήσεις των βακτηρίων που φυσιολογικά βρίσκονται στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με Controloc μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια όπως η *Salmonella* και το *Campylobacter*.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση της παντοπραζόλης στην απορρόφηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Λόγω ισχυρής και μακράς διάρκειας αναστολής της έκκρισης γαστρικού οξέος, η παντοπραζόλη μπορεί να μειώσει την απορρόφηση φαρμάκων των οποίων η βιοδιαθεσιμότητα εξαρτάται από το γαστρικό pH, π.χ. ορισμένων αντιμυκητιασικών αζολών όπως κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, ποσακοναζόλης και άλλου φαρμάκου όπως η ερλοτινίμη.

Φάρμακα για HIV (αταζαναβίρη)

Η συγχορήγηση αταζαναβίρης και άλλων φαρμάκων για HIV, των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH, με αναστολείς αντλίας πρωτονίων μπορεί να οδηγήσει σε ουσιαστική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας αυτών των φαρμάκων για HIV και μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων. Γι' αυτόν το λόγο, η συγχορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων με αταζαναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κουμαρινικά αντιπηκτικά (φαιπροκουμόνη ή βαρφαρίνη)

Παρόλο που σε μελέτες κλινικής φαρμακοκινητικής δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση κατά τη διάρκεια συγχορήγησης φαιπροκουμόνης ή βαρφαρίνης, έχουν αναφερθεί λίγες μεμονωμένες περιπτώσεις μεταβολών της τιμής της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας, στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά (π.χ. φαιπροκουμόνη ή βαρφαρίνη), η παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης / INR συνιστάται μετά την έναρξη, λήξη ή κατά τη διάρκεια μη τακτικής χρήσης 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 οξειδωση από το CYP3A4.

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

Αποτελέσματα από διάφορες μελέτες αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι η παντοπραζόλη δεν επηρεάζει το μεταβολισμό δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως καφεΐνης, θεοφυλλίνης), από το CYP2C9 (όπως πιροξικάμη, δικλοφενάκης, ναπροξένης), από το CYP2D6 (όπως μετοπρολόλης), από το CYP2E1 (όπως αιθανόλης) 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, αμοξυκιλίνη). Δεν βρέθηκαν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της παντοπραζόλης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Controloc δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γαλουχία

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της παντοπραζόλης στο μητρικό γάλα. Έχει αναφερθεί απέκκριση στο μητρικό γάλα. Γι' αυτόν το λόγο, η απόφαση για το εάν συνεχισθεί/διακοπεί ο θηλασμός ή συνεχισθεί/διακοπεί η θεραπεία με Controloc πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Controloc για τη γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις 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. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο είναι διάρροια και κεφαλαλγία, και οι δύο εμφανιζόμενες σε περίπου 1% των ασθενών.

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	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος				
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία, λευκοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και		

Συχνότητα	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος				
		αναφυλακτικής καταπληξίας)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερλιπιδαιμίες και αυξήσεις λιπιδίων (τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης), μεταβολές σωματικού βάρους		Υπονατριάμια
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 σε περίπτωση προϋπαρξής)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη			
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές όρασης / θαμπή όραση		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία / έμετος, διάταση της κοιλίας και μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος και δυσφορία			
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, πολύμορφο ερύθημα, φωτοευαισθησία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και		Αρθραλγία, μυαλγία		

Συχνότητα	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος				
του συνδετικού ιστού				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Διάμεση νεφρίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Γυναικομαστία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, κόπωση και αίσθημα κακουχίας	Θερμοκρασία σώματος αυξημένη, οίδημα περιφερικό		

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 διυλίσιμη.

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 H_2 -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.

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 προδρόμων (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.

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.

Απομάκρυνση

Η ουσία μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η απομεθυλίωση από το CYP2C19 με επακόλουθη σύζευξη μεθειικό ιόν. Άλλη μεταβολική οδός περιλαμβάνει οξείδωση από το CYP3A4. 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 απομεθυλιωμένη παντοπραζόλη, η οποία συζεύγνυται μεθειικό ιόν. Ο χρόνος ημιζωής του κύριου μεταβολίτη (περίπου 1,5 ώρα) δεν είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτόν της παντοπραζόλης.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς/ειδικές ομάδες υποκειμένων

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.

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. 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.

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

Παιδιά

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

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

Στις διεισδυτικές 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 διεισδυτικές 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 μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, σημεία ελαφράς εμβρυοτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε δόσεις άνω των 5 mg/kg.

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 Κ90
Ασβέστιο στεατικό

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Ποβιδόνη Κ25
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Προπυλενογλυκόλη
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

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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 μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρου 348 – Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα - Αθήνα

Τηλ: +30 210 900 16 00

Fax: +30 210 924 91 29

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6911/02.02.2006

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

18.03.2011

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Heads of Medicines Agencies (HMA) <http://www.hma.eu>