

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Controloc / Контролок 20mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една гастрорезистентна таблета содржи 20mg на пантопразол (како натриум сесквихидрат)

Ексципиенси:

За комплетна листа на ексципиенси види 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета.

Жолта, овална, биконвекса филм-обложена таблета со испечатено "P20" на едната страна со кафеаво мастило.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевски индикации

Возрасни и адолесценти од 12 години старост и нагоре:

Симптоматски гастро-езофагиален рефлукс.

Долготраен третман и превенција на релапс на рефлуксен езофажитис.

Возрасни

Превенција на гастродуоденален уклус индициран од неселективни нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) кај пациенти со ризик на кои им е потребен континуиран третман со НСАИЛ (види поглавје 4.4).

4.2. Дозирање и начин на употреба

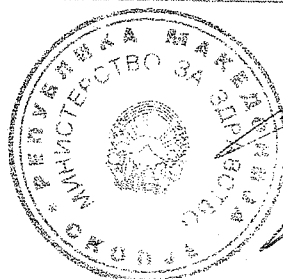
Таблетите не треба да се цвакаат или кршат, и треба да се голтаат цели со вода 1 час пред појадок.

Препорачани дози

Возрасни и адолесценти од 12 години старост и нагоре:

Симптоматски гастро-езофагиален рефлукс

Препорачаната орална доза е една гастрорезистентна таблета Контролок од 20mg на ден. Исчезнувањето на симптомите обично се достигнува за 2-4 недели, Доколку овој третман не е доволен, исчезнувањето на симптомите вообичаено се постигнува за следните 4 недели. Кога ќе се постигне исчезнување на симптомите, повторното враќање на симптомите може да се



контролира со режим на терапија по потреба со 20mg дневно. Премин на континуирана терапија може да биде во предвид во случај на недоволна контрола на симптомите при режим на терапија по потреба.

Долготраен третман и превенција на релапс на рефлуксен езофагитис

За долготраен третман, се препорачува дозата на одржување да биде 20mg дневно и зголемување на 40mg дневно ако се појави релапс. За овој случај на располагање е Контролок од 40mg. По заздравувањето од релапсот дозата повторно може да се намали на 20mg пантопразол.

Возрасни

Превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од неселективни нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) кај пациенти со ризик на кои им е потребен континуиран третман со НСАИЛ

Препорачаната орална доза е една гастрорезистентна таблета Контролок 20mg на ден.

Посебна популација

Деца под 12 години старост

Контролок 20mg не се препорачува кај деца под 12 години поради лимитираните податоци за безбедност и ефикасност на лекот кај оваа популациска група.

Хепатално нарушување

Дневната доза од 20mg на пантопразол не треба да се надмине кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб. (види поглавје 4.4)

Бубрежно нарушување

Не се потребни прилагодувања на дозата кај пациенти со бубрежно нарушување.

Стари лица

Не се потребни прилагодувања на дозата кај постари пациенти.

4.3. Контраиндикации

Контролок 20mg не треба да се употребува во случаи на позната преосетливост на активната компонента, супституиран бензомидазол или на некој од ексципиенсите.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Црнодробни нарушувања

Кај пациенти со сериозни црнодробни нарушувања, црнодробните ензими треба редовно да се следат за време на третманот со пантопразол, посебно при долготрајна употреба. Во случај на покачување на црнодробните ензими третманот со Контролок 20mg треба да се прекине. (види поглавје 4.2.)



Ко-администрација со НСАИЛ

Употребата на Контролок 20mg како превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од неселективни нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) би требало да се ограничи на пациентите на кои им е потребен континуиран НСАИЛ третман и имаат зголемен ризик да развијат гастроинтестинални компликации. Зголемениот ризик би требало да се определи според индивидуалните фактори на ризик т.е. возраста (> 65 години), историја на гастрични или дуоденални улкуси или горно гастроинтестинално крварење.

Во присуство на алармни симптоми

Доколу се појават некои симптоми како значајно ненамерно губење на тежина, повторливи повраќања, дисфагија, хематемеза, анемија или мелема и доколку гастричниот улкус е присутен, малигнитетот треба да се исклучи, бидејќи третманот со пантопразол може да ги ублажи симптомите и да го одложи поставувањето на дијагнозата.

Понатамошни испитувања треба да се направат доколку симптомите не исчезнуваат и покрај адекватниот третман.

Ко-администрација со атазанавир

Ко-администрацијата на атазанавир со инхибитори на протонска пумпа не е препорачливо. (види поглавје 4.5.)

Доколку комбинацијата од атазанавир со инхибитори на протонска пумпа се процени како неизбежна, неопходно е мониторирање во комбинација со покачување на дозата на атазанавир на 400mg со 100mg ритонавир.

Дозата од 20mg Контролок на ден не треба да се надминува.

Влијането врз апсорпцијата на витамин Б12

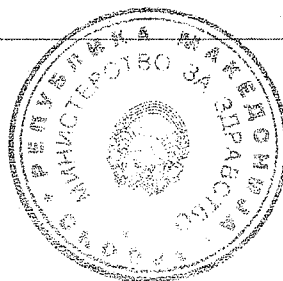
Пантопразолот како и сите лекови за блокирање на киселината, можат да ја намалат апсорпцијата на витамин Б12 (цијанкобалмин) поради хипо- или ахлорхидријата. Ова треба да биде земено предвид при долготрајна терапија кај пациенти со намалени телесни резерви или ризични фактори за редуцирана апсорпција на витамин Б12.

Долготрајна терапија

При долготрајна терапија, особено кога се надминува период од 1 година, пациентот треба да биде под постојан надзор.

Гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии

Пантопразолот како и другите инхибитори на протонска пумпа, може да се очекува да го зголеми бројот на бактерии кои се нормално присутни во горниот респираторен тракт. Терапијата со Контролок може да доведе до малку зголемен ризик на гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии (пр. *Salmonella*, *Campylobacter*)



4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефектот на пантопразол на апсорпцијата на другите медицински производи
Поради долготрајната инхибиција на секрецијата на гастрична киселина, пантопразолот може да ја редуцира апсорпцијата на лекови чија биорасположливост е рН-зависна, пр. некои азолни антифунгални лекови како ketoconazole, itraconazole, posaconazole.

Лекови наменети за третман на ХИВ (атазанавир)

Ко-администрацијата со атазанавир и другите лекови за третман на ХИВ чија апсорпција е рН зависна со инхибиторите на протонска пумпа, може да резултира со значително намалување на биорасположливоста на овие лекови за третман на ХИВ и може да влијаат на ефикасноста на лекот. Ко-администрацијата на инхибитори на протонска пумпа со атазанавир не е препорачливо. (види поглавје 4.4.).

Кумарински антикоагуланси (фенпрокумон или варфарин)

Иако во клиничките фармакокинетски студии не се забележани интеракции при истовремена администрација со фенпрокумон или варфарин, неколку изолирани случаи на промена на INR се пријавени во постмаркетиншкиот период на пантопразол. Поради тоа, кај пациентите кои се третираат со кумарински антикоагуланси, по почнувањето, завршувањето или при нерегуларна употреба на пантопразол, се препорачува следење на протромбинското време/ INR.

Други интеракции

Пантопразолот се метаболизира во црниот дроб со помош на ензимскиот систем цитохром P450. Главниот метаболички пат е деметилација со CYP2C19 и друг метаболички пат што вклучува оксидација на CYP3A4.

Спроведените студии за интеракции со лекови чии што метаболизам се одвива со истиот ензимски систем, како карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и орални контрацептивни средства кои што содржат левоноргестрел и етинил оестрадиол, не откриваат клинички значајни интеракции.

Резултатите од многубројните студии покажуваат дека пантопразолот не влијае на метаболизмот на активните супстанции кои се метаболизираат со CYP1A2 (како кофеин, теофилин), CYP2C9 (како пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (метопролол), CYP2E1 (етанол).

Нема пријавени интеракции при истовремена апликација со антациди.

Направени се студии на истовремена администрација на пантопразол со соодветни антибиотици (klaritromicin, метронидазол, амоксицилин). Не се забележани клинички релеванти податоци.



4.6. Бременост и лактација

Бременост

Клиничките испитувања кај жени се ограничени. Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (види поглавје 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Контролок не треба да се употребува за време на бременост, освен ако е јасно неопходен.

Лактација

Испитувањата кај животни покажале излучување на пантопразолот во животинското мајчино млеко. Пријавено е присуство на пантопразол во човечкото мајчино млеко. Одлуката дали да се продолжи/прекине со доење или да се продолжи/прекине со терапија со Контролок треба да се донесе земајќи ја во предвид корисноста на доењето за детето наспроти корисноста на терапијата за жената.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Можна е појава на несакани реакции како вртоглавица и визуелни нарушувања, при што пациентите не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8. Несакани ефекти

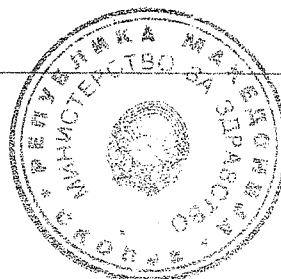
Кај околу 5% од пациентите може да се очекува појава на несакани реакции од лекот. Најчесто пријавени несакани реакции, кои се јавуваат кај 1% од пациентите се дијареа и главоболка.

Во табелата се прикажани сите пријавени несакани ефекти со пантопразол, групирани според следната фрекфентност:

Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$), непознати (нема расположливи податоци).

Сите несакани реакции пријавени од пост-маркетинг искуството, не е можно да се применат во податоците за фрекфентност и затоа се класифицирани како "непознати".

Во рамките на секоја група на фрекфентност, несаканите ефекти се прикажани според сериозноста во опаѓачки редослед.



Табела 1. Несакани ефекти на пантопразол во клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство

Фреквенција Орган Систем	Невообичаени	Ретки	Многу ретки	Непознати
Крв и лимфен систем		Агранулоцитоза	Леукопенија, Тромбоцитопенија, Панцитопенија	
Пореметувања во имуниот систем		Хиперсензитивност (вклучувајќи анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Пореметувања во метаболизмот и исхраната		Хиперлипидемија и покачување на липиден статус (триглицериди, холестерол); промени во тежината		Хипонатремија; Хипомагнезмија
Психијатриски пореметувања	Нарушување на спиењето	Депресија	Дезорентација	Халуцинација, Конфузија, (посебно кај предиспонирани пациенти, исто така и влошување на овие симптоми во случај на претходно постоење)
Пореметувања во нервниот систем	Главоболка; Вртоглавица;	Нарушување на вкусот		
Пореметувања на видот		Нарушувања на видот/ нејасен вид		
Гастроинтестинални	Гадење / повраќање,			



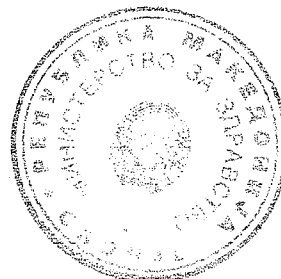
пореметувања	надуеност; запек; сува уста; болка во горниот дел на стомакот			
Хепатобилиарни нарушувања	Зголемување на хепатобилиарните ензими (трансаминаза)	Зголемување на билирубин		Хепатоцелуларни повреди; жолтица; Хепатоцелуларна слабост
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво	Исип/ Егзантем/ Ерупција; Чешање	Уртикарија, Ангиоедема		Силни кожни реакции како Steven-Johnson- синдром; Еритема мултиформе; Фотосензитивност; Lyell-синдром
Пореметувања во мускулоскелетно , сврзно ткиво		Артралгија; Мијалгија		
Бубрежни и уринарни пореметувања				Интерстицијален нефритис
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките		Гинекомастија		
Општи пореметувања и состојби на местото на апликација	Астенија, замор и слабост	Периферен едем, покачена телесна температура		

4.9. Предозирање

Не се познати симптоми на предозирање кај луѓе.

Дозите од 240mg i.v. администрација во период од 2 минути е добро поднесена.

Во случај на предозирање со клинички знаци на труење се применуваат
вообичаените правила за терапија на труење.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1. Фармакодинамски особини

Фармакотерапевска група: Инхибитори на протонска пумпа, АТЦ код: A02BC02

Механизам на дејство:

Пантопразолот е субституиран бензимидазол кој ја инхибира секрецијата на хлороводородна киселина во желудникот со специфична акција врз протонската пумпа на париеталните клетки.

Пантопразолот се конвертира во неговата активна форма во киселинските каналикули на париеталните клетки каде го инхибира ензимот H^+ , K^+ -АТФ-аза односно крајната фаза на продукција на хлороводородната киселина во желудникот. Инхибицијата е дозно зависна и ги зафаќа и базалната и стимулираната секреција на киселината. Кај повеќето пациенти исчезнувањето на симптомите се постигнува за 2 недели. Како и кај другите инхибитори на протонска пумпа и другите инхибитори на H_2 рецептори, третманот со пантопразол предизвикува редуцирање на киселоста во желудникот и поради тоа зголемување на гастриот пропорционално со намалување на киселоста. Покачувањето на гастриот е реверзибилно. Бидејќи пантопразолот се врзува за ензим кој е подистално од рецепторското ниво на клетката, оваа супстанција може да влијае врз секреција на хлороводородната киселина независно од стимулацијата со други супстанции (ацетилхолин, хистамин, гастрин). Ефектот е ист, независно дали продуктот ќе биде даден орално или интравенски.

Вредностите на гастрин со пантопразол на гладно се зголемуваат. При краткотрајна употреба, во повеќето случаи, тие не ја преминуваат нормалната горна граница. При долготраен третман, во повеќето случаи, нивоата на гастрин двојно се зголемуваат. Сепак, ексцесивно зголемување, се јавува само во изолирани случаи. Како резултат, мало до средно зголемување на бројот на специфичните ендокрини (ECL) клетки во желудникот се појавува кај малку случаи при долготраен третман (блиску до аденоматоидна хиперплазија). Сепак според студиите спроведени досега, формирањето на карциноидни прекурсори (атипична хиперплазија) или гастрични карциноиди кои беа најдени во експериментите на животни (види поглавје 5.3) не се забележани кај луѓето.

Влијанието на долготрајниот третман со пантопразол кој преминува една година, врз ендокрините параметри на тироидеата, според резултатите од студиите на животните, не може комплетно да се исклучи.

5.2. Фармакокинетски особини

Апсорпција

Пантопразолот брзо се апсорбира и максималната концентрација во плазмата се достигнува дури и по давање на една единечна доза од 20 mg. Во просек од



околу 2.0h – 2.5h.p.a. по администрација се достигнува максимална концентрација во серумот од околу 1-1.5 µg/ml и овие вредности остануваат константни и после повеќекратна администрација. Фармакокинетиката не варира по единечна или повторена администрација. Во распон на дози од 10mg до 80mg, кинетиката во плазмата на пантопразолот е виртуелно линеарна подеднакво после орална и интравенска администрација.

Најдено е дека апсолутната биорасположливост на таблетите е околу 77%.

Истовременото земање на храна нема да влијае на AUC, на максималната концентрација во серумот па поради тоа и врз биорасположливоста.

Само варијабилноста на времето на почеток на делување ќе се зголеми со истовремено земање на храна.

Дистрибуција

Врзувањето на пантопразолот за серумските протеини е околу 98%. Волуменот на дистрибуција е околу 0,15 l/kg.

Елиминација

Пантопразолот речиси целосно се метаболизира во црниот дроб. Главниот метаболички пат е деметилација од CYP2C19 со последователна сулфатна конјугација, а другиот метаболички пат што вклучува оксидација на CYP3A4.

Терминалниот полуживот е околу 1 час, а клиренсот е околу 0,1 l/h/kg. Имало неколку случаи на продолжена елиминација. Поради специфичното врзување на пантопразолот со протонската пумпа на париеталните клетки траењето на елиминацискиот полуживот не соодветствува со многу подолго траење на дејството (инхибиција на киселинската секреција).

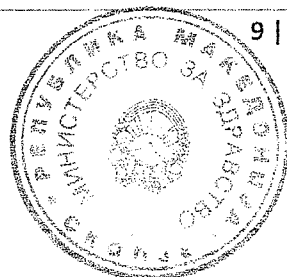
Бубрежната елиминација е главен пат на екскреција (околу 80%) на метаболитите на пантопразол додека остатокот се излучува преку фецесот. Главниот метаболит во серумот и мокрачата е дезметилпантопразол кој е конјугиран со сулфат. Полуживотот на главниот метаболит (околу 1.5 часа) не е многу подолг од оној на пантопразолот.

Карактеристики кај пациенти/специјални групи на субјекти

Околу 3% од Европската популација немаат функционален CYP2C19 ензим и се нарекуваат слаби метаболизери. Кај овие индивидуи, метаболизмот на пантопразол највероватно е главно метаболизиран од CYP3A4. После единечната администрација на 40mg на пантопразол, AUC на плазматската концентрација наспроти времето е околу 6 пати повисока кај слабите метаболизери отколку кај индивидуите со функционален CYP2C19 ензими.

Пик плазма концентрацијата се зголемила за 60%. Овие наоди немаат влијание на дозирањето на пантопразол.

Не е потребна редукција на дозата кога пантопразолот се администрира кај пациенти со намалена функција на бубрегот (вклучувајќи ги пациентите на дијализа). Како и кај здрави субјекти, полуживотот на пантопразол е краток. Само многу мали количини на пантопразол се дијализираат. Иако главниот метаболит има значително продолжен полуживот (2 - 3 h), екскрецијата е брза и поради тоа акумулација не се појавува.



Иако за пациенти со цирроза на црниот дроб (класа А и Б според Child) вредностите на полуживотот се зголемени помеѓу 3 и 6 часа и вредностите на AUC се зголемуваат со фактор 3-5, максималната концентрација во серумот се зголемува сосема малку за фактор 1.3 споредено со здрави субјекти.

Малото зголемување на AUC и C_{max} кај постари доброволци во споредба со помлади исто така клинички не е релевантно.

Деца

По администрација на единечна доза од 20 до 40 mg на пантопразол кај деца од 5 до 16 години, AUC и C_{max} се во опсег на вредностите кај возрасни.

По администрација на единечна и.в. доза од 0.8 до 1.6 mg/kg пантопразол кај деца од 2 до 16 години не постои значајна поврзаност помеѓу клиренсот на пантопразол и возраста или тежината. AUC и волуменот на дистрибуција се во опсег на вредностите кај возрасни.

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци базирани на конвенциските студии за безбедна фармакологија, токсичност при повторени дози и генотоксичност не покажаа посебна опасност за луѓето.

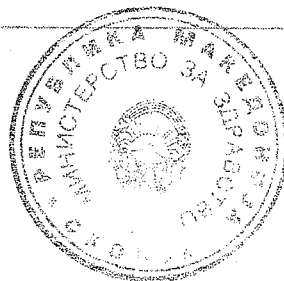
Кај две годишната студија за канцерогеност (која кореспондира со доживотен третман) кај стаорци, пронајдени се невроендокрини неоплазми. Дополнително пронајдени се папиломи на сквамозни клетки во предниот желудник на стаорците. Механизмот кој доведува до формирање на желудечни карциноиди со субституирани бензимидазоли е внимателно испитуван и е заклучено дека тоа е секундарна реакција на масивно зголемено ниво на гастрин што се јавува кај стаорци при нивен хроничен третман со високи дози.

Во две годишните истражувања со глодари, забележан е зголемен број на тумори на црн дроб кај стаори како и кај женки глвци, при што е објаснето како поврзаност со високата стапка на метаболизирање на пантопразолот со црниот дроб.

Мало зголемување на неопластичните промени на тироидеата беше забележано во групата на стаорци кои примаа најголеми дози (200mg/kg) во една двегодишна студија. Појавата на овие неоплазми е поврзана со пантопразол-индицирани промени во разлагање на тироксинот во црниот дроб на стаорец. Бидејќи терапевската доза кај човекот е ниска, не се очекуваат несакани дејства на тироидната жлезда.

Во студиите за репродуктивна токсичност кај животни, знаци на блага фетотоксичност се забележани во дози над 5mg/kg.

Истражувањата не откија постоење на нарушен фертилитет или тератоген ефект. Пенетрацијата во плацентата е истражувана кај стаорци и е утврдено дека се зголемува со напредувањето на гестацијата. Како резултат, концентрацијата на пантопразолот во фетусот е зголемена кратко пред раѓање.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро

Натриум карбонат, анхидрид
Манитол (Е421)
Кросповидон
Повидон К90
Калциум стеарат

Обвивка

Хипромелоза
Повидон К25
Титаниум диоксид (Е171)
Жолт железен оксид (Е172)
Пропилен гликол
Метилакрилна киселина – етил акрилат кополимер (1:1)
Полисорбат 80
Натриум лаурилсулфат
Триетил цитрат

Мастило за печатење

Шелак
Црвен железен оксид (Е172)
Црн железен оксид (Е172)
Жолт железен оксид (Е172)
Амонијачен раствор, концентриран

6.2. Инкомпатибилност

Нема

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Начин на чување

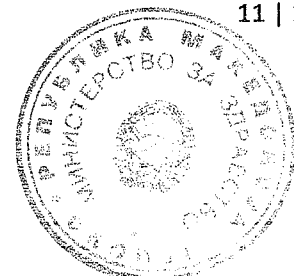
Овој медицински производ не бара посебни услови за чување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Пакување: блистер со 14 гастро-резистентни таблети

6.6. Посебни мерки на претпазливост

Нема посебни упатства.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Македонијалек Дооел, Боца Иванова, Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

15- 3568/07 од 08.05.2007

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2012

