

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SOMAC Control 20 mg -enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää pantopratsolinatriumseskvihydraattia joka vastaa 20 mg pantopratsolia.

Apuaine: Yksi enterotabletti sisältää 1,06 mikrogrammaa soijalesitiiniä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ruskealla musteella "P20".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Refluksioireiden (esim. närästys, happaman mahansisällön nousu takaisin ruokatorveen) lyhytaikainen hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 20 mg pantopratsolia (yksi tabletti) kerran päivässä.

Tabletteja pitää ehkä ottaa 2–3 peräkkäisen päivän ajan ennen kuin oireet alkavat helpottaa. Kun oireet ovat hävinneet kokonaan, hoito lopetetaan.

Hoitoa ei saa jatkaa yli 4 viikkoa ilman, että asiasta keskustellaan lääkärin kanssa.

Jos oireet eivät helpota 2 viikon jatkuvan hoidon kuluessa, potilasta pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Erityisryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun hoidetaan ikääntyneitä tai munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Lapset

SOMAC Control -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Antotapa

SOMAC Control 20 mg -enterotabletteja ei saa pureskella tai murskata. Tabletit niellään kokonaisina nesteiden kera ennen aterioita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle tai apuaineille (ks. kohta 6.1).

Käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita pitää neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos

- heillä on tahatonta painonlaskua, anemiaa, mahaverenvuotoa, nielemishäiriöitä, jatkuvaa oksentelua tai verioksennuksia, sillä valmisteen käyttö saattaa lievittää vaikean tilan oireita ja viivyttää sen diagnosointia. Näissä tapauksissa pahanlaatuiset sairaudet tulee sulkea pois.
- heillä on aiemmin ollut mahahaava tai heille on tehty maha-suolikanavan leikkaus
- he käyttävät jatkuvasti 4 viikon ajan tai sitä kauemmin oireenmukaista lääkitystä ruuansulatushäiriöihin tai närästyksen
- heillä on keltaisuutta, maksan vajaatoimintaa tai maksasairaus
- heillä on muita vakavia sairauksia, jotka vaikuttavat yleiseen hyvinvointiin
- he ovat yli 55-vuotiaita ja heidän oireensa ovat uusia tai ne ovat muuttuneet lähiaikoina.

Jos potilaalla on pitkään jatkuvia, toistuvia ruuansulatushäiriöitä tai närästystä, heidän pitää käydä säännöllisesti lääkärissä. Erityisesti yli 55-vuotiaiden potilaiden, jotka käyttävät päivittäin ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ruuansulatushäiriöiden tai närästyksen hoitoon, pitäisi keskustella asiasta apteekkihenkilökunnan tai lääkärinsä kanssa.

Potilaiden ei pidä käyttää muita protonipumpun estäjiä tai H₂-antagonisteja samanaikaisesti.

Potilaiden pitää kysyä neuvota lääkäriltään ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos he ovat menossa endoskopiaan tai ureahengitystestiin.

Potilaille pitää kertoa, että tabletit eivät helpota oireita välittömästi.

Potilaiden oireet saattavat alkaa lievittyä noin yhden päivän pantopratsolihoiton jälkeen mutta valmistetta saattaa olla tarpeen ottaa 7 peräkkäisenä päivänä ennen kuin oireet häviävät. Pantopratsolia ei pidä käyttää ennaltaehkäisevänä lääkkeenä.

Mahan happamuuden vähentäminen millä tahansa keinolla – myös protonipumpun estäjillä – suurentaa mahassa normaalisti olevien bakteerien määriä. Happoa vähentävän lääkkeen käyttö suurentaa lievästi maha-suolikanavan infektioiden (esim. Salmonella, Campylobacter tai C. difficile) riskiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

SOMAC Control saattaa vähentää sellaisten vaikuttavien aineiden imeytymistä, joiden biologinen hyötyosuus on riippuvainen mahan pH-arvosta (esim. ketokonatsoli).

On osoitettu, että atatsanaviirin (300 mg) / ritonaviirin (100 mg) ja omepratsolin (40 mg kerran vuorokaudessa) tai atatsanaviirin (400 mg) ja lansopratsolin (60 mg:n kerta-annos) antaminen samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille vähensi atatsanaviirin biologista hyötyosuutta huomattavasti. Atatsanaviirin imeytyminen riippuu pH:sta. Tämän vuoksi pantopratsolia ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).

Pantopratsoli metaboloituu maksassa sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta. Yhteisvaikutusten mahdollisuutta pantopratsolin ja muiden saman entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien aineiden välillä ei voida poissulkea. Tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia karbamatsepiiniin, kofeiiniin, diatsepaamiin, diklofenaakiin, digoksiiniin, etanoliin,

glibenklamidin, metoprololin, naprokseenin, nifedipiinin, fenytoiinin, piroksikaamin, teofylliinin ja levonorgestreeliä ja etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien kanssa.

Vaikka kliinisissä farmakokinetiikkatutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia pantopratsolin ja fenprokumonin tai varfariinin samanaikaisen käytön aikana, INR-arvon (International Normalised Ratio) muutoksia on raportoitu yksittäisissä tapauksissa, kun näitä lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti, valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Jos potilas siis käyttää kumariiniantikoagulantteja (esim. fenoprokumonia tai varfariinia), suositellaan protrombiinajan/INR-arvon mittaamista pantopratsolin käytön aloittamisen ja lopettamisen jälkeen sekä pantopratsolin epäsäännöllisen käytön yhteydessä.

Yhteisvaikutuksia ei esiintynyt samanaikaisen antasidien käytön aikana.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja pantopratsolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Prekliinissä tutkimuksissa ei havaittu näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä tai teratogeenisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Tätä lääkevalmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö pantopratsoli ihmisellä rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu pantopratsolin erittymistä rintamaitoon. Tätä lääkevalmistetta ei pitäisi käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja näköhäiriöitä, saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8). Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

On odotettavissa, että noin 5 %:lle potilaista tulee haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli ja päänsärky, joita molempia esiintyy noin 1 %:lla potilaista. Pantopratsolin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on esitetty seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokissa niin, että ensin mainitaan vakavimmat haittavaikutukset.

Taulukko 1. Pantopratsolin aiheuttamat haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Esiintymis- Elin- luokka	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos			Trombosytopenia Leukopenia	
Hermosto	Päänsärky Huimaus			
Silmät		Näköhäiriöt / näön hämartyminen		
Ruuan sulatus- elimistö	Ripuli Pahoinvointi/ oksentelu Vatsan pingottuneisuus ja turvotus Ummetus Suun kuivuminen Vatsakipu ja -vaivat			
Munuaiset ja virtsatiet				Interstitiaalinen munuaistulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma / eksanteema / iho- oireiden puhkeaminen Kutina	Urtikaria Angioedeema		Stevens–Johnsonin oireyhtymä Lyellin oireyhtymä Erythema multiforme Valoyliherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskipu		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Hyperlipidemiat ja rasva-arvojen (triglyseridit, kolesteroli) suureneminen Painon muutokset		Hyponatremia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous, voimattomuus ja huonovointisuus	Ruumiinlämmön kohoaminen Ääreisturvotus		
Immuuni- järjestelmä		Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki)		
Maksa ja sappi	Maksaentsyymi- arvojen suureneminen (transaminaasit, γ-GT)	Bilirubiiniarvon suureneminen		Maksasoluvauriot Keltaisuus Maksasolujen vajaatoiminta

Esiintymis- tiheys Elin- luokka	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Psykkiset häiriöt	Unihäiriöt	Masennus (ja sen paheneminen)	Desorientaatio (ja sen paheneminen)	Hallusinaatiot Sekavuus (erityisesti altistuneilla potilailla, sekä näiden oireiden paheneminen siinä tapauksessa, että niitä oli jo ennestään)

4.9 Yliannostus

Yliannostus ei aiheuta tunnettuja oireita ihmiselle.

Jopa 240 mg:n annokset annettuna laskimoon 2 minuutin aikana olivat hyvin siedettyjä.

Koska pantopratsoli sitoutuu laajasti proteiineihin, se ei poistu helposti dialyysillä.

Jos yliannostuksesta aiheutuu kliinisiä myrkytysoireita, hoidoksi suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC02

Vaikutusmekanismi

Pantopratsoli on substituoitu bentsimidatsoli, joka estää mahan suolahappoeritystä salpaamalla spesifisesti parietaalisolujen protonipumppuja.

Pantopratsoli muuttuu aktiiviseksi muodokseen, syklisteksi sulfenamidiksi, parietaalisolujen happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä, eli suolahapon muodostuksen viimeistä vaihetta mahalaukussa.

Esto on annoksesta riippuvainen ja vaikuttaa sekä perus- että stimuloituun haponeritykseen. Useimmilla potilailla närästys- ja reflusioireet häviävät yhden viikon kuluessa. Pantopratsoli vähentää mahan happamuutta ja siten lisää gastriinin määrää suhteessa happamuuden vähenemiseen. Gastriinin määrän lisääntyminen on korjautuvaa. Koska pantopratsoli sitoutuu entsyymiin distaalisesti reseptoritasoon nähden, se voi estää suolahapon eritystä riippumatta muiden aineiden (asetyylikoliini, histamiini, gastriini) stimulaatiosta. Vaikutus on sama sekä suun kautta otetulla että laskimoon annetulla vaikuttavalla aineella.

Pantopratsoli suurentaa gastriinin paastoarvoja. Lyhytaikaisessa käytössä arvot eivät useimmissa tapauksissa ylitä normaalin ylärajaa. Pitkäaikaisen hoidon aikana gastriinitasot useimmiten kaksinkertaistuvat. Arvot suurenevat liikaa kuitenkin vain yksittäistapauksissa. Tämän seurauksena mahalaukun spesifisten endokriinisolujen (ECL-solujen) määrä suurenee hieman tai kohtalaisesti pienellä osalla potilaista pitkäkestoisen hoidon aikana (yksinkertaisesta adenomatoidiseen hyperplasiaan). Tähänastisten tutkimusten mukaan eläinkokeissa (ks. kohta 5.3) havaittua karsinoidiesiasteiden (epätyypillinen hyperplasia) tai mahalaukun karsinoidien muodostusta ei kuitenkaan ole havaittu ihmisellä.

Kliininen teho

17 tutkimukseen osallistui 5 960 potilasta, joilla oli ruokatorven refluksitauti ja joita hoidettiin 20 mg:lla pantopratsolia monoterapiana. Näiden tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä happorefluksiin liittyviä oireita (esim. närästys ja happaman mahansisällön takaisinnotus) arvioitiin standardoidulla menetelmällä. Valituissa tutkimuksissa piti olla vähintään yksi happorefluksioireen seuranta-ajankohta 2 viikon kohdalla. Näissä tutkimuksissa ruokatorven refluksitaudin diagnoosi perustui endoskooppiseen arvioon, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta, jossa potilaat valittiin tutkimukseen pelkästään oireiden perusteella.

Näissä tutkimuksissa sellaisten potilaiden osuus, joiden närästys loppui kokonaan 7 päivän jälkeen, vaihteli välillä 54,0–80,6 % pantopratsoliryhmässä. 14 päivän jälkeen närästys loppui kokonaan 62,9–88,6 %:lla ja 28 päivän jälkeen 68,1–92,3 %:lla potilaista.

Happaman mahansisällön takaisinnotuksen loppuminen kokonaan oli vastaavaa kuin närästysten loppuminen. 7 päivän jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla happaman mahansisällön takaisinnotus loppui kokonaan, oli 61,5–84,4 %, 14 päivän jälkeen osuus oli 67,7–90,4 % ja 28 päivän jälkeen 75,2–94,5 %.

Pantopratsoli osoittautui järjestelmällisesti paremmaksi kuin lumelääke ja H₂-reseptorin salpaaja ja yhtä hyväksi kuin muut protonipumpun estäjät. Happorefluksioireiden lievittyminen oli suurelta osin riippumaton ruokatorven refluksitaudin vaikeusasteesta lähtötilanteesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka on samanlaista kerta-annoksen ja toistuvan annostelun jälkeen. Annosvälillä 10–80 mg pantopratsolin kinetiikka plasmassa on lineaarista sekä suun kautta otetun että laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Imeytyminen

Pantopratsoli imeytyy täydellisesti ja nopeasti suun kautta otettuna. Tabletin absoluuttisen biologisen hyötöosuuden havaittiin olevan noin 77 %. Enimmäispitoisuus seerumissa (C_{max}), noin 1–1,5 µg/ml, saavutetaan keskimäärin noin 2,0–2,5 tunnin kuluttua (t_{max}) 20 mg:n kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Nämä arvot pysyvät muuttumattomina myös toistuvassa annostelussa. Samanaikainen ruokailu ei vaikuttanut biologiseen hyötöosuuteen (AUC tai C_{max}) mutta viiveajan (t_{lag}) vaihtelevuus lisääntyi.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 0,15 l/kg ja sitoutuminen seerumin proteiineihin noin 98-prosenttista.

Metabolia ja erittyminen

Puhdistuma on noin 0,1 l/h/kg, ja terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 1 tunti. Muutamilla koehenkilöillä eliminaatio viivästyi. Koska pantopratsoli sitoutuu spesifisesti parietaalisolujen protonipumppeihin, eliminaation puoliintumisaika ei korreloi huomattavasti pidemmän vaikutuksen keston kanssa (suolahapon erityksen esto).

Pantopratsoli metaboloituu lähes yksinomaan maksassa. Pantopratsolin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 80 %), loput poistuvat ulosteen mukana. Päämetaboliitti sekä seerumissa että virtsassa on desmetyylipantopratsoli, joka konjugoituu sulfaatin kanssa. Päämetaboliitin puoliintumisaika (noin 1,5 h) ei ole juurikaan pidempi kuin pantopratsolilla.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat; vain häviävän pieni määrä pantopratsolia poistuu dialyysissä). Pantopratsolin puoliintumisaika on lyhyt, kuten terveillä koehenkilöilläkin. Vaikka päämetaboliitin puoliintumisaika on pidempi (2–3 h), päämetaboliitti erittyy silti nopeasti eikä kerry elimistöön.

Maksan vajaatoiminta

Kun maksan vajaatoimintaa sairastavat (Child-Pugh-luokat A, B ja C) käyttivät pantopratsolia, puoliintumisajat pitenevät 3–7 tuntiin ja AUC-arvot suurenevät 3–6-kertaisiksi, kun taas C_{\max} -arvo suureni vain vähän, 1,3-kertaiseksi, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Ikääntyneet potilaat

AUC- ja C_{\max} -arvojen hienoinen suureneminen iäkkäillä vapaaehtoisilla nuorempiin koehenkilöihin verrattuna ei ollut kliinisesti merkittävää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyissä kaksivuotuisissa karsinogeenisuustutkimuksissa löydettiin neuroendokriinisiä neoplasmoja. Lisäksi yhdessä tutkimuksessa rottien mahalaukun etuosasta löydettiin levyepiteelisoluisia papilloomia. Mekanismia, jolla subsituoidut bentsimidatsolit aiheuttavat mahalaukun karsinoideja, on tutkittu huolellisesti. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että kyseessä on sekundaarireaktio voimakkaasti suurentuneille seerumin gastriinipitoisuuksille, joita rotilla kehittyi pitkäaikaisen, suuriannoksen hoidon aikana.

Jyrsijöillä tehdyissä 2-vuotuisissa tutkimuksissa maksakasvainten määrän havaittiin lisääntyneen rotilla (vain yhdessä rottatutkimuksessa) ja naarashiirillä, minkä tulkittiin johtuvan pantopratsolin nopeasta metaboliasta maksassa.

Yhdessä kaksivuotuisessa tutkimuksessa havaittiin kilpirauhasen neoplastisten muutosten hieman lisääntyneen suurinta annosta (200 mg/kg) saaneilla rotilla. Neoplastojen esiintyminen liittyy pantopratsolin aiheuttamiin muutoksiin tyroksiinin hajoamisessa rotan maksassa. Koska ihmisen hoitoannos on pieni, ei kilpirauhasen kohdistuvia haittavaikutuksia ole odotettavissa.

Eläinkokeissa (rotilla) 5 mg/kg oli se annostaso, jota käytettäessä ei havaittu alkiotoksisuuteen liittyviä haittavaikutuksia. Tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä tai teratogeenisista vaikutuksista.

Istukan läpäisevyyden lääkeaineelle havaittiin lisääntyvän rotilla tiineyden edistyessä. Tämän seurauksena pantopratsolin pitoisuus sikiössä suurenee juuri ennen syntymää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Natriumkarbonaatti, vedetön
Mannitoli (E421)
Krospovidoni
Povidoni K90
Kalsiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Povidoni K25
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Trietyylisitraatti

Painomuste

Shellakka

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Soijalesitiini

Titaanidioksidi (E171)

Antifoam DC 1510

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa suojassa kosteudelta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkuskoot

Alu/Alu-läpipainopakkaukset, sisältävät 7 tai 14 enterotablettia tai Alu/Alu-läpipainopakkaukset kartonkivahvistuksella, sisältävät 7 tai 14 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Nycomed GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

D-78467 Konstanz

Saksa

Puh. +49-(0)7531-84-0

Faksi: +49-(0)7531-84-2474

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.