

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nolpaza 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg pantoprazolt tartalmaz gyomornedv-ellenálló tablettánként (pantoprazol-nátrium-szeszkvihidráttal formájában).

Ismert hatású segédanyag:

18 mg szorbítot tartalmaz gyomornedv-ellenálló tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló tabletta.

Világos sárgás-barna színű, ovális, mindkét oldalán kissé domború felületű gyomornedv-ellenálló filmbevonattal ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülőknek

Tüneteket okozó gastro-oesophagealis reflux betegség.

Reflux-oesophagitis tartós kezelése és a relapszusok megelőzése.

Felnőtteknek

Nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzése, tartós NSAID-kezelésre szoruló és ezért nagyobb kockázatnak kitett betegek esetében (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülőknek

Tüneteket okozó gastro-oesophagealis reflux

Az ajánlott *per os* adag naponta egyszer egy 20 mg-os Nolpaza 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta. A tünetmentesség általában 2-4 héten belül elérhető. Amennyiben ez nem elegendő, a kezelést 4 héttel meghosszabbítva a legtöbb esetben elérhető a tünetmentesség. A tünetmentesség elérése után a visszatérő tünetek napi 20 mg szükség szerinti alkalmazásával kontroll alatt tarthatók. Amennyiben a szükség szerinti kezeléssel a tüneteket nem lehet megfelelően kontrollálni, mérlegelni lehet a folyamatos terápiára történő áttérést.

Reflux-oesophagitis tartós kezelése és a relapszusok megelőzése

Tartós kezelésre, fenntartó adagként napi 1 db Nolpaza 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta javasolt, a napi adagot 40 mg pantoprazolra kell emelni, ha relapszus következne be. Ilyen esetekre a Nolpaza 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta áll rendelkezésre. A relapszus gyógyulása után a napi adag ismét lecsökkenthető 20 mg pantoprazolra.

Felnőtteknek

Nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) okozta gastroduodenalis fekélyek megelőzésére, tartós NSAID-kezelést igényelő és ezért kockázatnak kitett betegek esetében
Az ajánlott adag naponta egyszer egy 20 mg-os Nalpaza gyomornedv-ellenálló tabletta *per os*.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

A Nalpaza 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta alkalmazása nem ajánlott 12 évnél fiatalabb gyermekek számára, mivel ilyen korú gyermekeknél a biztonságosságra és hatásosságra jelenleg még nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban a napi 20 mg pantoprazol adagot nem szabad túllépni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges az adag módosítása.

Az alkalmazás módja

A Nalpaza 20 mg tablettát szétrágás és összetörés nélkül, egészben, kevés vízzel, étkezés előtt 1 órával kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, vagy szubsztituált benzimidazollokkal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májkárosodás

Súlyos májfunkciós zavarok esetén, pantoprazol-kezelés során, különösen tartós alkalmazáskor, a májenzimeket rendszeresen ellenőrizni kell. A májenzim-értékek emelkedése esetén a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

Együttadása nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel

Nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) okozta gastroduodenalis fekélyek megelőzésére a Nalpaza 20 mg alkalmazása csak olyan betegeknél ajánlott, akik tartós NSAID kezelést igényelnek, és a gyomor-bélrendszeri panaszok kialakulásának fokozott kockázata áll fenn. A fokozott kockázatot az egyéni rizikótényezők pl. idős kor (>65 év), vagy az anamnézisben szereplő gyomor-bélrendszeri fekély, ill. a felső gastrointestinalis traktusból származó vérzés alapján kell megállapítani.

Gastricus malignitás

A pantoprazolra adott tüneti válasz elfedheti a gastricus malignitás tüneteit és késleltetheti a diagnózist. Bármely figyelmeztető tünet (pl. szignifikáns nem-tervezett testsúly-csökkenés, ismételt hányás, dysphagia, haematemesis, anaemia vagy melaena) jelentkezése esetén, és amikor a gyomorfekély gyanított vagy jelen van, a malignitást ki kell zárni. További vizsgálatokat kell mérlegelni, ha az adekvát kezelés ellenére a tünetek fennmaradnak.

Együttadása HIV-proteáz inhibitorokkal

A pantoprazol együttadása HIV-proteáz inhibitorokkal, például az atazanavirral, melyeknek a felszívódása a gyomor-savas pH-jától függ, nem javasolt biohasznosulásuk jelentős csökkenése miatt (lásd 4.5 pont).

A B₁₂-vitamin felszívódására kifejtett hatása

A pantoprazol – mint minden savtermelést gátló gyógyszer – a hypo- vagy achlorhydria következtében csökkentheti a B₁₂-vitamin (cianokobalamin) felszívódását. Ezt figyelembe kell venni olyan betegeknél, akik B₁₂-vitamin tartaléka csökkent, vagy akiknél tartós kezelés esetén kialakuló B₁₂-vitamin felszívódási zavarra hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, vagy ilyen klinikai tünetek figyelhetők meg.

Tartós kezelés

Tartós kezelés esetén - különösen, ha a kezelés 1 évnél hosszabb ideig tart - a betegeket rendszeresen ellenőrizni kell.

Gastrointestinalis bakteriális fertőzések

A pantoprazol kezelés kismértékben fokozhatja a gastrointestinalis bakteriális fertőzések, úgymint a *Salmonella*, *Campylobacter* és *C. difficile* okozta fertőzések kockázatát.

Hypomagnesaemia

A legalább 3 hónapon, és a legtöbb esetben egy éven keresztül protonpumpa-gátlókkal, mint például pantoprazollal kezelt betegekben súlyos hypomagnesaemiáról számoltak be. A hypomagnesaemia olyan súlyos tünetekkel jelentkezhet, mint például kimerültség, tetánia, delírium, konvulzió, szédülés, kamrai ritmuszavar, mely tünetek gyakran észrevétlenül kezdődnek és eleinte figyelmen kívül hagyják őket. A legtöbb érintett betegben a hypomagnesaemia javult a magnéziumpótló terápia, és a protonpumpa-gátlókkal való kezelés abbahagyása hatására.

Az orvosnak fontolóra kell venni a magnéziumszint ellenőrzését a kezelés megkezdése előtt és rendszeres időközönként a kezelés során azoknál a betegeknél, akik várhatóan hosszú távú protonpumpa-gátló terápiában részesülnek, vagy egyidejűleg digoxint, vagy olyan gyógyszereket szednek, melyek hypomagnesaemiát okozhatnak (pl. diuretikumok).

Csípő-, csukló- és gerinctörések kockázata

A protonpumpa-gátlók főként nagy adagok és hosszú távú alkalmazás során (több mint 1 év), mérsékelten növelhetik a csípő-, csukló- és gerinctörések kockázatát, főként idősokban, vagy olyan betegeknél, akiknél egyéb ismert kockázati tényezők is fennállnak. Megfigyeléses vizsgálatok szerint a protonpumpa-gátlók 10-40 %-kal növelik meg a törések kockázatát. A kockázatnövekedéshez részben egyéb kockázati tényezők is hozzájárulhatnak. Az osteoporosis kockázatának kitett betegeknél az érvényes klinikai irányelveknek megfelelő ellátásban, valamint megfelelő D-vitamin és kalcium bevitelben kell részesülniük.

Szubakut bőr lupus erythematosus (SCLE)

A protonpumpa gátlók használata nagyon ritkán kapcsolatba hozható SCLE esetekkel. Elváltozások esetén, különösen ha ez a bőr napnak kitett területén van, valamint ha ízületi fájdalommal társul, sürgősen orvoshoz kell fordulni és meg kell fontolni a Nopaza adagolásának leállítását. Az SCLE előfordulása valamely protonpumpa gátlóval történő korábbi kezelés esetén növelheti az SCLE esélyét más protonpumpa gátlók használata esetén is.

Laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

A megnövekedett kromogranin-A (CgA) szint zavarhatja a neuroendokrin tumorok vizsgálatait. Ezen kölcsönhatás elkerülése érdekében a Nopaza kezelést legalább 5 nappal a CgA mérés előtt fel kell függeszteni (lásd 5.1 pont). Amennyiben a CgA és a gasztrinszintek az eredeti mérés után nem térnek vissza a referencia tartományba, a protonpumpa gátló kezelés felfüggesztése után 14 nappal meg kell ismételni a mérést.

Szorbit

A készítmény szorbitot tartalmaz, ezért ritkán előforduló örökletes fruktóz-intoleranciában a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

pH-függő abszorpciójú gyógyszerek farmakokinetikája

A jelentős mértékű és hosszantartó gyomorsav szekréció gátlás miatt, a pantoprazol befolyásolhatja azoknak a gyógyszereknek az abszorpcióját, ahol a gyomor pH-ja fontos szerepet játszik a biohasznosulásukban, pl. néhány gomba-ellenes azolét, mint a ketokonazol, az itraconazol, a pozakonazol és egyéb gyógyszerekét, mint az erlotinib.

HIV-proteáz inhibitorok

A pantoprazol együttadása HIV-proteáz inhibitorokkal, például az atazanavirral, melyeknek a felszívódása a gyomor-savas pH-jától függ, nem javasolt biohasznosulásuk jelentős csökkenése miatt (lásd.4.4 pont)

Ha a HIV-proteázgátlók és a protonpumpa-gátlók együttadását elkerülhetetlennek ítélik meg, szoros klinikai monitorozás (pl. vírustiter) javasolt. A napi 20 mg-os pantoprazol dózist nem szabad túllépni. A HIV-proteázgátlók adagolásának módosítására lehet szükség.

Kumarin-antikoagulánsok (fenprokumon vagy warfarin)

A pantoprazol együttadása warfarinnal vagy fenprokumonnal nem befolyásolta a warfarin és a fenprokumon farmakokinetikáját, vagy az INR-t. Azonban megnövekedett INR-ről és prothrombin időről szólnak jelentések protonpumpa-gátlót és warfarint, vagy fenprokumont egyidejűleg szedő betegek esetében. Az INR és a prothrombin idő növekedése abnormális vérzéshez és akár halálhoz is vezethet. Pantoprazollal és warfarinnal, vagy fenprokumonnal kezelt betegeknél az INR és a prothrombin idő növekedésének monitorozása lehet szükséges.

Metotrexát

Nagy dózisú metotrexát (pl. 300 mg) és protonpumpa gátlók együttadása esetén néhány betegnél a metotrexát szint emelkedését figyelték meg. Ezért nagy dózisú metotrexát beállítása esetén, mint például daganatok kezelésénél vagy psoriasisban, fontolóra kell venni a pantoprazol alkalmazásának átmeneti felfüggesztését.

Egyéb interakciós vizsgálatok

A pantoprazol kiterjedten metabolizálódik a máj citokróm P450 enzimrendszere révén. A fő metabolikus út a CYP2C19 általi demetiláció, a metabolizmus egyéb útjai közt szerepel a CYP3A4 általi oxidáció.

Az ezen az úton metabolizálódó gyógyszerekkel, pl. a karbamazepinnel, a diazepámmal, a glibenklamiddal, a nifedipinnel, és egy levonorgesztrel és etinil-ösztadiol tartalmú orális fogamzásgátlóval végzett interakciós vizsgálatok során nem észleltek klinikailag jelentős kölcsönhatásokat.

A pantoprazol interakciója ugyan ezen az enzimrendszeren metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel vagy vegyületekkel nem zárható ki.

Több interakciós vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a pantoprazol nem befolyásolja a CYP1A2-n (pl. koffein, teofillin), a CYP2C9-en (pl. piroxikám, diklofenák, naproxen), a CYP2D6-on (pl. metoprolol), a CYP2E1-en (pl. alkohol) metabolizálódó hatóanyagok metabolizmusát és nem gátolja a digoxin p-glikoprotein függő abszorpcióját.

Antacidumok egyidejű alkalmazása során nem léptek fel kölcsönhatások.

Interakciós vizsgálatokat végeztek a pantoprazol bizonyos antibiotikumokkal (klaritromicin, metronidazol, amoxicillin) történő együttadása tekintetében. Klinikailag releváns interakciót nem találtak.

A CYP2C19-et gátló vagy serkentő gyógyszerek:

A CYP2C19 gátlói, mint a fluvoxamin megnövelhetik a pantoprazol szisztémás expozícióját. Nagy dózisu pantoprazollal hosszú ideig kezelt vagy májkárosodott betegeknél a dózismódosítás megfontolható.

A CYP2C19-et és a CYP3A4 enziminduktorai, mint a rifampicin és a lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*) csökkenthetik azon protonpumpa-gátlók plazmakoncentrációját, melyek ezen enzimrendszereken metabolizálódnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nők tekintetében a rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi kimenetel) nem jelez malformatív vagy foeto/neonatalis toxikus hatást a pantoprazolnál.

Az állatkísérletek reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatossággént a Nalpaza alkalmazása terhesség során lehetőség szerint kerülendő.

Szoptatás

Állatkísérletek szerint a pantoprazol kiválasztódik az anyatejbe. A pantoprazol humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ, de beszámoltak arról, hogy kiválasztódik az emberi anyatejbe. Az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázat nem zárható ki. Ezért azt a döntést, hogy az anya szakítsa meg a szoptatást, illetve hogy a Nalpaza-kezelést szakítsa meg/függeszse fel, annak mérlegelésével kell meghozni, hogy mi a fontosabb, a gyermek számára a szoptatás, vagy az anya számára a pantoprazol-kezelés.

Termékenység

Pantoprazol alkalmazását követően nem volt jele károsodott termékenységnek állatkísérletekben (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pantoprazol nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Mellékhatásként szédülés és látászavar jelentkezhet (lásd 4.8 pont). Ha ez előfordul, a beteg nem vezethet gépjárművet, illetve nem kezelhet gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A betegek mintegy 5%-ánál várható mellékhatások jelentkezése. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés és fejfájás; mindkettő a betegek mintegy 1%-ánál fordul elő.

Az alábbi táblázatban a pantoprazol alkalmazása során jelentett mellékhatások a következő gyakorisági besorolás szerint kerültek feltüntetésre:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$),
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$),
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$),
- Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$),
- Nagyon ritka ($< 1/10\,000$),
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A forgalomba hozatalt követően tapasztalt egyik mellékhatásra sem lehet alkalmazni egyetlen mellékhatás-gyakoriságot sem, ezért a 'nem ismert' gyakorisági kategória alatt szerepelnek.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A mellékhatások felsorolása táblázatos formában

1. táblázat: A pantoprazol mellékhatásai klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően

Gyakoriság Szerv- rendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszer- vi és nyirokrendsze- ri betegségek és tünetek			Agranulocytosis	Thrombocytope- nia; Leukopenia; Pancytopenia	
Immunrendsze- ri betegségek és tünetek			Túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciókat és az anaphylaxiás shockot is)		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Hyperlipidaemiák és emelkedett vérzsír szintek (trigliceridek, koleszterin); Testsúly- változások		Hyponatraemia, Hypomagnesaemia (lásd 4.4 pont) Hypocalcaemia, összefüggésben a Hypomagnesaemiával , Hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek		Alvászavarok	Depresszió (és az állapot- rosszabbodás minden formája)	Dezorientáltság (és az állapot- rosszabbodás minden formája)	Hallucináció; Konfúzió (különösen az erre hajlamos betegek- nél, valamint korábbi fennállás esetén ezeknek a tünetek- nek a romlása)
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás; Szédülés	Ízérzés zavarai		Paraesthesia
Szembetegsége- k és szemészeti tünetek			Látászavar / homályos látás		
Emésztőrendsze- ri betegségek és tünetek	Fundus mirigy polipok (benignus)	Hasmenés; Hányinger / hányás; Hasfeszülés és puffadás; Székrekedés; Szájszárazság; Hasi fájdalom és diszkomfort érzés			
Máj- és epebetegségek,		Emelkedett májenzim	Emelkedett bilirubin-szint		Hepatocelluláris károsodás;

Gyakoriság Szerv- rendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
illetve tünetek		értékek (transzaminázok γ -GT)			Sárgaság; Hepatocelluláris elégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés / exanthema / bőrelváltozás; Pruritus	Urticaria; Angiooedema		Stevens-Johnson- szindróma, Lyell-szindróma; Erythema multiforme; Fényérzékenység, Szubakut bőr lupus erythematosus (lásd 4.4 pont)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Csípő-, csukló-, vagy gerinctörések (lásd 4.4 pont)	Arthralgia; Myalgia		elektrolitzavarok következtében fellépő izomgörcs
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					Interstitialis nephritis (veseelégtelenséghez vezethet)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Gynaecomastia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Általános gyengeség, fáradtság és rosszullét	Hőemelkedés; Perifériás oedema-képződés		

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Túladagolási tünetek embereknél nem ismertek.

Jól tolerálható volt az a szisztémás expozíció, melynek legnagyobb adagja 2 perc alatt intravénásan beadott 240 mg pantoprazol volt.

Kezelés

Mivel a pantoprazol fehérjekötődése jelentős, nem dializálható könnyen.

Az intoxikáció klinikai tüneteivel járó túladagolás esetére a tüneti és a szupportív kezeléssel kívül nincs specifikus terápiás ajánlás.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: protonpumpa gátlók,

ATC-kód: A02B C02

Hatásmechanizmus

A pantoprazol szubsztituált benzimidazol-származék, mely a parietális sejtek protonpumpáinak specifikus blokkolásával hatva gátolja a gyomorban a sósav termelését.

A pantoprazol a parietális sejtekben savas környezetben aktív formává átalakulva gátolja a H^+/K^+ -ATP-áz enzimet, vagyis a gyomorban zajló sósavtermelés végső fázisát. A gátlás dózisfüggő és mind a bazális, mind pedig a stimulált gyomorsav-szekréciót érinti. A betegek zöme 2 héten belül tünetmentessé válik. Más protonpumpa-gátlókhöz és H_2 -receptor blokkolókhöz hasonlóan a pantoprazol csökkenti a gyomornedv savasságát, és ezáltal a gasztrin-szekréció fokozódását eredményezi, ami arányos a savasság csökkenésével. A gasztrinszint emelkedése reverzibilis. Mivel a pantoprazol a sejtreceptorok szintjétől disztálisan elhelyezkedő enzimhez kötődik, savszekréció gátló hatása más anyagok (acetilkolin, hisztamin, gasztrin) savszekréciót serkentő hatásától függetlenül érvényesülhet. A hatás *per os* és intravénás alkalmazás esetén azonos.

Pantoprazol hatására az éhomi gasztrinszint emelkedik. Rövid ideig tartó kezelés során az esetek zömében nem haladja meg a normál érték felső határát. Tartós alkalmazás során a gasztrinszint a legtöbb esetben a kétszeresére növekszik. Túlzott mértékű emelkedés csak izolált esetekben fordul elő. Tartós alkalmazás során az esetek kis részében a gyomorban lévő specifikus endokrin sejtek (ECL) számának enyhe vagy közepes mértékű növekedése figyelhető meg (az egyszerűtől az adenomatoid hyperplasiáig terjedő mértékben). Az eddig elvégzett vizsgálatokban azonban az állatkísérletek során talált carcinoid prekursorok (atípusos hyperplasia) vagy gyomor carcinoidok kialakulását (lásd 5.3 pont) emberben nem észlelték.

A szekréciót gátló gyógyszerekkel végzett kezelés alatt a savszekréció csökkentésére adott válaszként a szérum gasztrinszint emelkedik. A gyomor csökkent aciditása miatt a CgA is emelkedik. A megnövekedett CgA szint zavarhatja a neuroendokrin tumorok vizsgálatait.

A rendelkezésre álló, publikált bizonyítékok arra utalnak, hogy a protonpumpa-gátlókat a CgA mérések előtt 5-14 nappal fel kell függeszteni. Ez lehetővé teszi, hogy a PPI kezelést követően esetlegesen hamisan emelkedett CgA szint visszatérjen a referencia tartományba.

Állatkísérletek alapján, 1 évet meghaladó kezelés esetén nem zárható ki teljesen a hosszantartó pantoprazol kezelés hatása a pajzsmirigy endokrin paramétereire.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A pantoprazol igen gyorsan felszívódik, és már egyetlen 20 mg-os tabletta *per os* adása után eléri a maximális plazmakoncentrációt. Általában a bevétel után 2-2,5 órával alakul ki a maximális, 1-1,5 µg/ml-es szérumkoncentráció, és ezek az értékek többszöri adagolás után is állandóak maradnak. A farmakokinetikai jellemzők az egyszeri és ismételt adagolás után nem térnek el egymástól.

A pantoprazol a 10-80 mg dózistartományban mind *per os*, mind intravénás beadásnál lineáris plazmakinetikával rendelkezik.

A tabletta abszolút biohasznosulása kb. 77%-os. Az AUC-t és a maximális szérumkoncentrációt, ezáltal a biohasznosulást az egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolta. Egyidejű táplálékfelvétel esetén csupán a látencia idő változékonysága nő meg.

Eloszlás

A pantoprazol mintegy 98 %-ban kötődik a szérumfehérjéhez. Az eloszlási térfogat értéke mintegy 0,15 l/kg.

Elimináció

A hatóanyag szinte kizárólag a májban metabolizálódik. A fő metabolikus út a CYP2C19 által történő demetiláció, amit szulfátkonjugáció követ, egy másik metabolikus út a CYP3A4 által történő oxidáció. A terminális felezési idő kb. 1 óra és a clearance kb. 0,1 l/óra/kg. Néhány esetben a vizsgált személyekben lelassult eliminációt figyeltek meg. A pantoprazol eliminációs felezési ideje a parietális sejtek protonpumpáihoz való specifikus kötődése miatt nincs párhuzamban az ennél sokkal hosszabb hatástartammal (a savszekréció gátlásával).

A pantoprazol metabolitjai elsősorban (kb. 80%) a vesén keresztül, a maradék a széklettel választódik ki. Mind a szérumban, mind a vizeletben a fő metabolit a szulfáttal konjugált dezmetil-pantoprazol. A fő metabolit felezési ideje (kb. 1,5 óra), alig hosszabb a pantoprazolénál.

Jellemzők betegeknél/különleges betegcsoportokban

Az európai populáció mintegy 3%-ánál hiányzik a funkcionális CYP2C19 enzim, őket gyengén metabolizálóknak nevezzük. Ezeknél az egyéneknél a pantoprazol metabolizmusát valószínűleg főként a CYP3A4 enzim katalizálja. 40 mg pantoprazol egyszeri adagolását követően a plazmakoncentráció-idő görbe alatti átlagterület mintegy 6-szor nagyobb volt a gyengén metabolizálók esetében, mint a funkcionális CYP2C19 enzimmel rendelkező egyéneknél (extenzív metabolizálók). Az átlagos csúcs plazmakoncentrációk kb. 60%-kal emelkedtek. Ezek a tapasztalatok nem befolyásolják a pantoprazol adagolását.

A beszűkült vesefunkciójú betegeknél (beleértve a dializált betegeket is) nem szükséges a pantoprazol dózisának csökkentése, mert a pantoprazol felezési ideje az egészségesekéhez hasonlóan rövid. A pantoprazol csak nagyon csekély mértékben dializálódik. Bár a fő metabolit felezési ideje mérsékelten hosszabb (2-3 óra), kiválasztódása gyors, ezért kumuláció nem fordul elő.

Májcirrhosisban (Child A és B osztály) a felezési idő 3-6 óra közötti értékre nyúlik meg, az AUC-értékek 3-5-szörösére nőnek, a maximális szérumkoncentráció azonban - egészségesekével összehasonlítva - csak csekély mértékben, 1,3-szeresére emelkedik.

Az AUC és C_{max} értékek idős önkénteseknél, a fiatalokhoz képest észlelt, enyhe emelkedésének nincs klinikai jelentősége.

Gyermekek és serdülők

Egyszeri, 20 mg vagy 40 mg pantoprazol adag 5–16 éves gyermekeknek történő *per os* adása után az AUC és a C_{max} értékek a felnőttekével megegyező értéktartományban voltak.

Egyszeri, 0,8 mg/ttkg vagy 1,6 mg/ttkg pantoprazol dózis 2 – 16 éves gyermekeknek történő *i.v.* adása után nem volt szignifikáns összefüggés a pantoprazol clearance-e és az életkor vagy a testsúly között. Az AUC és a megoszlási térfogat összhangban volt a felnőttekben mért adatokkal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, és genotoxiciási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható.

Patkányban végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban neuroendokrin daganatok fordultak elő. Ezen kívül, patkányok előgyomrában laphámsejtes papillomákat találtak. A szubsztituált benzimidazol-származékok hatására kialakuló gyomor-carcinoidok létrejöttének mechanizmusát tanulmányozó, alapos vizsgálatok eredményei alapján az a következtetés vonható le, hogy megjelenésük másodlagos reakció, amit a nagy dózisos krónikus kezelés során kialakult igen magas szérum gasztrin szint idéz elő. Patkányokon és nőstény egereken végzett 2 éves rágszáló vizsgálatok során májtumor nagyobb számban keletkezett. A jelenséget a pantoprazol májban zajló nagymértékű metabolizációjának tulajdonították.

Patkányok esetében a legmagasabb dózissal (200 mg/ttkg) kezelt csoportban a pajzsmirigy daganatos elváltozásainak gyakorisága kismértékben emelkedett. Ezek a tumorok azért jelennek meg, mert a

pantoprazol adása miatt patkányokban a tiroxin metabolizmusa a májban megváltozik. Mivel a humán terápiás adag alacsony, nem várhatók pajzsmiriggyel kapcsolatos káros hatások.

Reprodukciós állatkísérletekben 5 mg/ttkg feletti adagok alkalmazásakor kismértékű magzati toxicitás jeleit figyelték meg.

A vizsgálatok nem utalnak sem a fertilitás csökkenésére, sem teratogén hatásra.

A placentán történő átjutását patkányokban vizsgálták. Az átjutás a vemhesség előrehaladtával fokozódott. Következésképp, röviddel a születés előtt megnő a pantoprazol magzati koncentrációja

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mannit

Kroszpovidon

Vízmentes nátrium-karbonát

Szorbit

Kalcium-sztearát

Filmbevonat:

Hipromellóz 3cp

Povidon K25

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Propilénglikol

Gyomornedv-ellenálló bevonat:

Makrogol 6000

Talkum

Eudragit L 30 D:

metakrilsav-etilakrilát kopolimer

nátrium-lauril-szulfát

poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db, illetve 28 db gyomornedv-ellenálló tabletta OPA/Al/PVC//Al buborékcsomagolásban, dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ✖ (egy keresztes)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-20384/01	14x (buboréksomagolásban)
OGYI-T-20384/02	28x (buboréksomagolásban)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. 07. 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. 04. 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2017. október 27.