

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

PEPTAN

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

PEPTAN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο PEPTAN 20mg που περιέχουν 20mg famotidine ως δραστικό συστατικό.

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο PEPTAN 40mg που περιέχουν 40mg famotidine ως δραστικό συστατικό.

Δισκία ταχείας διάλυσης PEPTAN 20mg που περιέχουν 20mg famotidine ως δραστικό συστατικό

Δισκία ταχείας διάλυσης PEPTAN 40mg που περιέχουν 40mg famotidine ως δραστικό συστατικό.

Ενέσιμη λυοφιλιθείσα σκόνη για ενδοφλέβια χορήγηση PEPTAN I.V 20mg/vial που περιέχει 20mg famotidine.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

Δισκία ταχείας διάλυσης.

Ενέσιμο λυόφιλο για ενδοφλέβια χορήγηση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Ελκος του δωδεκαδακτύλου
- Καλοήθες γαστρικό έλκος
- Πρόληψη υποτροπών έλκους του δωδεκαδακτύλου
- Υπερεκκριτικές καταστάσεις όπως σύνδρομο Zollinger-Ellison
- Πρόληψη υποτροπών καλοήθους έλκους του στομάχου
- Συμπτωματική θεραπεία οισοφαγίτιδας από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Επούλωση διαβρώσεων ή εξελκώσεων του οισοφάγου που σχετίζονται με οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Πρόληψη υποτροπών των συμπτωμάτων και των διαβρώσεων ή εξελκώσεων που σχετίζονται με οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Το PEPTAN IV ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σοβαρών μορφών αιμορραγούντος πεπτικού έλκους από STRESS και για την πρόληψη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης έλκους από STRESS.

4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

□ Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο και δισκία ταχείας διάλυσης

- Ελκος του δωδεκαδακτύλου

Αρχική θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του PEPTAN είναι ένα δισκίο 40mg την ημέρα, χορηγούμενο το βράδυ. Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται για 4 έως 8 εβδομάδες, αλλά η διάρκεια της

θεραπείας μπορεί να ελαττωθεί αν η ενδοσκόπηση δείξει ότι το έλκος έχει επουλωθεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις έλκους του δωδεκαδακτύλου, η επούλωση εμφανίζεται μέσα σε 4 εβδομάδες με αυτό το θεραπευτικό σχήμα.

Στους ασθενείς στους οποίους το έλκος δεν έχει επουλωθεί πλήρως μετά τις 4 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης

Για την πρόληψη επανεμφάνισης εξέλκωσης του δωδεκαδακτύλου, συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία με ένα δισκίο PEPTAN 20mg την ημέρα, χορηγούμενο το βράδυ. Αυτό το δοσολογικό σχήμα έχει συνεχισθεί αποτελεσματικά σε κλινικές μελέτες διάρκειας 1 έτους.

Καλόηθες έλκος στομάχου

Η συνιστώμενη δόση του PEPTAN είναι ένα δισκίο 40mg την ημέρα χορηγούμενο το βράδυ. Η θεραπεία πρέπει να δίδεται για 4-8 εβδομάδες, αλλά η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να ελαττωθεί αν η ενδοσκόπηση δείξει ότι το έλκος έχει επουλωθεί.

Θεραπεία συντήρησης

Για την πρόληψη υποτροπών καλοήθους έλκους στομάχου η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο των 20mg, χορηγούμενο το βράδυ και για διάστημα μέχρι ένα χρόνο.

Σύνδρομο Zollinger-Ellison

Ασθενείς χωρίς προηγούμενη αντιεκκριτική θεραπεία πρέπει να αρχίζουν με ένα δισκίο 20mg κάθε 6 ώρες. Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα ενδείκνυται κλινικά. Δόσεις έως 800mg την ημέρα έχουν χορηγηθεί μέχρι και για ένα χρόνο χωρίς την ανάπτυξη σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών ή ταχυφυλαξίας. Ασθενείς που παίρνουν άλλον H₂ ανταγωνιστή μπορούν να μεταφερθούν αμέσως στο PEPTAN με αρχική δόση υψηλότερη από αυτή που συνιστάται για τις νέες περιπτώσεις. Αυτή η αρχική δόση εξαρτάται από την βαρύτητα της κατάστασης και από την τελευταία δόση του H₂ ανταγωνιστή που χορηγούνταν προηγουμένως.

Οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη συμπτωματική θεραπεία της οισοφαγίτιδας από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, είναι ένα δισκίο 20mg δύο φορές την ημέρα. Για τη θεραπεία των διαβρώσεων ή εξελκώσεων του οισοφάγου που σχετίζονται με την οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο 40mg δύο φορές την ημέρα.

Θεραπεία συντήρησης

Για την πρόληψη των υποτροπών των συμπτωμάτων και των διαβρώσεων ή εξελκώσεων που σχετίζονται με την οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο 20mg δύο φορές την ημέρα.

• Ενδοφλέβια χορήγηση

Σε καταστάσεις όπου πρέπει να μειωθεί η έκκριση του γαστρικού υγρού όπως αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού, όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι δυνατή, το PEPTAN πρέπει να χορηγείται αρχικά σε δόση 20mg ενδοφλεβίως για διάστημα όχι λιγότερο από δύο λεπτά και στη συνέχεια με διαδοχικές ενδοφλέβιες χορηγήσεις ή με έγχυση 20 mg για διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών κάθε 12 ώρες.

Η φαμοτιδίνη που βρίσκεται σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να διαλύεται σε 5ml ενός συμβατού διαλύτη (βλέπε κατωτέρω). Τα 5ml αυτού του διαλύματος χρησιμοποιούνται για ένεση και περιέχουν 20mg φαμοτιδίνης. Επίσης, η φαμοτιδίνη μπορεί να διαλυθεί σε 100 ml ενός

διαλύτη για έγχυση.

Οι συμβατοί διαλύτες είναι:

Φυσιολογικός ορός	Δεξτράνη 70,6%
Διάλυμα γλυκόζης (5%-20%)	Δεξτράνη -γλυκόζη
Διάλυμα φρουκτόζης (5%)	Δεξτράνη μικρού μοριακού βάρους
Ενέσιμο ύδωρ	Xylitol 10%

Η ενέσιμη θεραπεία θα πρέπει να αντικαθιστάται από την του στόματος χορηγούμενη θεραπεία, όταν το επιτρέπει η περίπτωση.

Προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 10ml / λεπτό) η δοσολογία του PEPTAN πρέπει να μειώνεται σε 20mg χορηγούμενα το βράδυ

(βλέπε 4.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ)

4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά των φαρμάκων

4.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Σε περίπτωση χρόνιας χορήγησης συνιστάται τακτική ιατρική παρακολούθηση, ενδοσκοπικός και ιστολογικός έλεγχος.

Γαστρικό νεόπλασμα

Κακοήθης γαστρική νόσος θα πρέπει να αποκλεισθεί πριν από έναρξη της θεραπείας του γαστρικού έλκους με PEPTAN. Συμπτωματική ανταπόκριση του γαστρικού έλκους με PEPTAN δεν αποκλείει την παρουσία κακοήθους γαστρικής νόσου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Επειδή το PEPTAN απεκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με βεβαρυσμένη νεφρική λειτουργία. Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μείωσης της δοσολογίας όταν η κάθαρση της κρεατινίνης μειώνεται λιγότερο από 10ml/λεπτό (βλέπε ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ).

Παιδιατρική χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PEPTAN στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Χρήση στους ηλικιωμένους

Όταν το PEPTAN χορηγήθηκε, κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας ή αλλαγή στη μορφή των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης λόγω ηλικίας και μόνο.

4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Δεν έχουν ανακοινωθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Το PEPTAN δεν αλληλεπιδρά με το κυτόχρωμα P-450. Ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται από αυτό το σύστημα και έχουν δοκιμασθεί στον άνθρωπο περιλαμβάνουν τις warfarin, theophylline, phenytoin, diazepam, propranolol, aminopyrine και antipyrine.

Δεν βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές της ηπατικής αιματικής ροής και/ή ηπατικής απέκκρισης του φαρμάκου η οποία ελέγχθηκε σε δοκιμασία με δείκτη πράσινο της ινδοκυανίνης.

Από μελέτες που έχουν γίνει, προκύπτει ότι το PEPTAN δεν εμφανίζει αλληλεπίδραση με τα

κουμαρινικά αντιπηκτικά, είναι όμως δυνατόν να εμφανισθούν μεμονωμένες περιπτώσεις ενίσχυσης της δράσεως των τελευταίων. Επιπλέον, μελέτες με φαμοτιδίνη δεν έδειξαν αύξηση των αναμενόμενων επιπέδων του αλκοόλ στο αίμα μετά την λήψη του.

4.6 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΘΗΛΑΣΜΟ

4.6.1 Χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη

Το PEPTAN δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να χορηγείται μόνο αν είναι απόλυτη ανάγκη. Πριν αποφασισθεί η χορήγηση του PEPTAN κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο γιατρός θα πρέπει να σταθμίζει τα πιθανά οφέλη από το φάρμακο έναντι των πιθανών κινδύνων.

4.6.2 Χορήγηση κατά τον θηλασμό.

Το PEPTAN εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να μην πάρουν το φάρμακο ή να διακόψουν το θηλασμό.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το PEPTAN δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ'όλα αυτά ο ασθενής θα πρέπει να βεβαιωθεί για την ανοχή του στο PEPTAN πριν οδηγήσει ή χειρισθεί μηχανήματα.

4.8. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Το PEPTAN έχει δείξει ότι είναι γενικά καλά ανεκτό. Πονοκέφαλος, ζάλη, δυσκοιλιότητα και διάρροια έχουν αναφερθεί σπάνια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί ακόμα σπανιότερα είναι ξηροστομία, ναυτία και/ή έμετος, γαστρική δυσφορία ή φούσκωμα, ανορεξία, κόπωση, εξάνθημα, κνησμός και κνίδωση, διαταραχές των ενζύμων του ήπατος, χολοστατικός ίκτερος, αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, αρθραλγία, μυϊκές κράμπες, αναστρέψιμες ψυχικές διαταραχές περιλαμβανόμενης της κατάθλιψης, αγχωτικές καταστάσεις, ανησυχία, σύγχυση και παραισθήσεις. Τοξική επιδερμική νεκρόλυση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια με H₂ ανταγωνιστές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες άγνωστης αιτιολογικής συσχέτισης

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, όμως η αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με PEPTAN δεν έχει τεκμηριωθεί: Ελάττωση του libido, παραισθήσεις υπνηλία, αυπνία, επιληψία, πανκυτταροπενία, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία, ακκοκυτταραιμία. Σπάνιες περιπτώσεις ανικανότητας και γυναιομαστίας έχουν ανακοινωθεί. Παρ'όλα αυτά σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες η συχνότητα δεν ήταν μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρήθηκε με το placebo.

4.9 ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα εμπειρία με υπερδοσολογία. Ασθενείς με σύνδρομο Zollinger-Ellison έχουν ανεχθεί δοσολογία μέχρι 800mg την ημέρα για περισσότερα από ένα χρόνια χωρίς την ανάπτυξη σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Για την απομάκρυνση του απορροφημένου υλικού από τη γαστρεντερική οδό, πρέπει να εφαρμόζονται τα συνήθη μέτρα κλινικού ελέγχου και υποστηρικτικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Το PEPTAN είναι εκλεκτικός αναστολέας των H₂ υποδοχέων της ισταμίνης.

Το PEPTAN σε από του στόματος δόσεις από 5 έως 40mg προκαλεί δόσοεξαρτώμενη καταστολή της βασικής και της μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη-Βεταξόλη ή ινσουλίνη, γαστρικής έκκρισης σε υγιείς εθελοντές. Η καταστολή αφορά τον όγκο, οξύ και πεψίνη του γαστρικού υγρού. Σε ασθενείς με καλοήθες έλκος στομάχου ή έλκους του δωδεκαδακτύλου

παρατηρήθηκε όμοια καταστολή της γαστρικής έκκρισης.

Σε υγιείς εθελοντές που δόθηκε 2η δόση πενταγαστρίνης 5-7 ώρες μετά την δόση του PEPTAN, η καταστολή της γαστρικής έκκρισης συνεχίζονταν σε αντίθεση με την ομάδα της Cimetidine των 300mg ή του placebo. Μία από του στόματος δόση PEPTAN 40mg χορηγούμενη στις 9μμ ήταν αποτελεσματική για περισσότερο από 12 ώρες μετά τη χορήγηση, και η ίδια δόση συνέχιζε να έχει εν μέρει αποτελεσματικότητα μέχρι την ώρα του πρωϊνού γεύματος.

Μια δόση 80mg χορηγούμενη στις 9μμ δεν είχε μεγαλύτερη διάρκεια από αυτήν των 40mg. Το PEPTAN είχε μικρή ή καθόλου επίδραση στα επίπεδα της γαστρίνης στο πλάσμα μετά από νηστεία ή μετά από γεύμα. Η γαστρική εκκένωση δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση PEPTAN ούτε η αιματική ροή του ήπατος και της πυλαίας μεταβλήθηκαν. Η εξωκρινής παγκρεατική λειτουργία δεν επηρεάζεται από το PEPTAN.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η καταστολή της γαστρικής έκκρισης του PEPTAN όταν χορηγείται ενδοφλεβίως μελετήθηκε σε άτομα με υψηλή βασική γαστρική έκκριση (>25mEq/ώρα). Δόσεις των 5, 10 ή 20mg φαμοτιδίνης προκάλεσαν καταστολή της βασικής και της μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη ή βεταξόλη, γαστρικής έκκρισης επηρεάζοντας την παραγωγή του όγκου του οξέως και της πεψίνης μετά από συνεχή παρακολούθηση ενδοφλέβιας χορήγησης. Η δόση των 5mg προκάλεσε μικρότερη καταστολή από αυτήν των δόσεων των 10 ή 20mg.

5.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Το PEPTAN ακολουθεί γραμμική κινητική.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Το PEPTAN (επικαλυμένα με υμένιο δισκία και δισκία ταχείας διάλυσης) απορροφάται γρήγορα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 1-3 ώρες. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μιάς από του στόματος χορηγούμενης δόσης είναι 40-45%.

Η βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται κλινικά από την παρουσία τροφής στο στομάχι. Το PEPTAN υπόκειται σε ελάχιστο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν οδηγούν σε συσσώρευση του φαρμάκου. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (15-20%). Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα μετά από εφ'άπαξ χορηγούμενη δόση ή μετά από πολλαπλές επαναλαμβανόμενες δόσεις (για 5 ημέρες) ήταν περίπου 3 ώρες.

Ο μεταβολισμός του φαρμάκου γίνεται στο ήπαρ με σχηματισμό του αδρανούς σουλφοξειδικού μεταβολίτη. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μέση απέκκριση από τα ούρα της απορροφούμενης δόσης φαμοτιδίνης είναι 65-70%. Από την ολική από του στόματος χορηγούμενη δόση το 25-30% ανευρίσκεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση είναι 250-450ml/min, υποδηλώνοντας κάποια σωληναριακή απέκκριση. Μικρή ποσότητα μπορεί να απεκκριθεί σαν σουλφοξειδίο.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Μετά από εφ'άπαξ δόσεις, η μέση ημίσεια ζωή στο πλάσμα ήταν περίπου 3 ώρες. Μέση ανάκτηση στα ούρα μετά από 24 ώρες υπερβαίνει το 80% της χορηγούμενης δόσης. Το 65-70% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε σαν αναλλοίωτο συστατικό στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση του φαρμάκου μετά θεραπεία με πολλαπλές δόσεις (για 3 ημέρες). Ο μόνος μεταβολίτης που αναγνωρίστηκε στον άνθρωπο είναι το s-oxide.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές διαφορές άμεσα συνδεδεμένες με την ηλικία. Σε σύγκριση με προηγούμενα

δεδομένα από νεότερους ασθενείς, η ηλικία δεν φαίνεται να επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα μίας δόσης φαμοτιδίνης, ωστόσο η αποβολή του φαρμάκου φαίνεται να μειώνεται στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια π.χ. με κάθαρση κρεατινίνης λιγότερο από 10ml/λεπτό, ο χρόνος ημίσειας ζωής του PEPTAN μπορεί να υπερβεί τις 20 ώρες φθάνοντας περίπου τις 24 ώρες σε ασθενείς με ανουρία. Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση των ανεπιθύμητων ενεργειών με τα υψηλά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα, για να αποφευχθεί η πιθανότητα εκσεσημασμένης συσσώρευσης του φαρμάκου, η δόση του PEPTAN μπορεί να ελαττωθεί στα 20mg χορηγούμενα το βράδυ.

Μετά από εφ'άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση φαμοτιδίνης 20mg, οι αρχικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα πλάσμα ήταν ίδιες σε όλα τα άτομα και δεν εξαρτώνται από το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας.

Παρ'όλα αυτά, στη β-φάση, η απομάκρυνση του φαρμάκου από το αίμα καθυστερούσε όταν υπήρχε μειωμένη νεφρική λειτουργία. Υπήρχε ισχυρή συσχέτιση τόσο του σταθερού ρυθμού απομάκρυνσης (Kel), όσο και της κλίσης της καμπύλης βήτα με την κάθαρση κρεατινίνης, καθώς και με την νεφρική και σωματική κάθαρση του φαρμάκου. Η μέση ημίσεια ζωή στο πλάσμα παρατάθηκε σε 11,7 ώρες σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30ml/λεπτό ή λιγότερο, η μέση ημίσεια ζωή στο πλάσμα ήταν περίπου 13 ώρες και η ημίσεια ζωή μπορεί να ξεπεράσει τις 20 ώρες, φτάνοντας περίπου τις 24 ώρες σε ασθενείς με ανουρία.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση, με μηδενική κάθαρση κρεατινίνης η ημίσεια ζωή στο πλάσμα κυμαίνεται στις 13,7 ώρες. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή στο 24ωρο ανάκτηση του φαρμάκου στα ούρα ήταν 70-90% μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Αυτή η τιμή ελαττώνεται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Μόνο το 21,2% ανακτήθηκε στα ούρα από ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30ml/λεπτό ή λιγότερο.

ΗΠΑΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η συγκέντρωση στο πλάσμα και η ουρική απέκκριση της φαμοτιδίνης σε άνδρες ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ήταν όμοια με εκείνη των υγιών ατόμων. Η ηπατική δυσλειτουργία δε φαίνεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της φαμοτιδίνης. Σε μελέτη που συγκρίθηκαν 11 ασθενείς με κίρρωση οφειλόμενη στο αλκοόλ, με 5 υγιείς εθελοντές ως ομάδα ελέγχου, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της φαμοτιδίνης. Μετά από εφ'άπαξ από του στόματος χορηγούμενων δόσεων 20mg, εφ'άπαξ I.V 20mg δόσης, ή πολλαπλών χορηγούμενων δόσεων 40mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Η LD50 της φαμοτιδίνης σε CD-1 ποντικούς και Srague-Dawley αρουραίους υπερέβηκε τα 5g/kg χορηγούμενα από το στόμα και τα 400mg/kg χορηγούμενα ενδοφλεβίως. Εκτεταμένες προκλινικές μελέτες ασφάλειας έχουν διεξαχθεί σε σκυλιά, αρουραίους, ποντίκια και κουνέλια χρησιμοποιώντας από του στόματος και ενδοφλεβίως χορηγούμενες δόσεις χορηγούμενης φαμοτιδίνης. Παρατηρήθηκαν ελάχιστες τοξικολογικές επιδράσεις (μετά από οξεία, υποξεία ή χρόνια χορήγηση) ακόμα και σε υψηλές δόσεις (4000mg/kg/ημέρα για παρατεταμένες περιόδους χορήγησης 2000mg/kg/ημέρα για 105 εβδομάδες).

Μελέτες αναπαραγωγής διεξήχθησαν σε αρουραίους και κουνέλια με δόσεις μεγαλύτερες των 2000 και 500mg/kg την ημέρα αντίστοιχα (περίπου 2500 και 625 φορές την μεγαλύτερη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, αντίστοιχα) και δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στη γονιμότητα ή βλάβες στο έμβryo οφειλόμενες στη φαμοτιδίνη. Δεν παρατηρήθηκαν

επιπτώσεις τερατογένεσης, μετάλλαξης, καρκινογένεσης ή αλλοίωσης της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Σε μία μελέτη διάρκειας 106 εβδομάδων σε αρουραίους και σε μία μελέτη 92 εβδομάδων σε ποντίκια εδόθησαν από του στόματος δόσεις φαμοτιδίνης πάνω από 2000mg/kg την ημέρα (περίπου 2500 φορές η μεγαλύτερη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) και δεν διαπιστώθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης. Η φαμοτιδίνη δεν είχε επίδραση σε έλεγχο μικροβιακής μετάλλαξης (Ames test) στον οποίο χρησιμοποιήθηκαν Salmonella + typhymurium και Escherichia coli με ή χωρίς ενεργοποίηση του ηπατικού ενζύμου του αρουραίου, συγκεντρώσεις πάνω από 10.000mcg/τριβλίο. Σε in vivo μελέτες σε ποντίκια το test μικροπυρηνικού ελέγχου και το test χρωμοσωματικής παρέκλισης δεν έδειξαν στοιχεία μετάλλαξης.

Σε μελέτες με αρουραίους όπου χορηγήθηκαν δόσεις πάνω από 200mg/kg/ ημέρα (περίπου 2500 και 250 φορές πάνω από τη μεγαλύτερη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση αντίστοιχα) η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δε φαίνεται να επηρεάζονται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΕΚΔΟΧΑ

PEPTAN δισκία επικαλυμμένα με υμένιο 20mg - 40mg:

Cellulose microcrystalline
starch pregelatinized, magnesium stearate,
talk, iron oxide red E 172, Εκδοχα για την επικάλυψη:
hypromellose
hyprollose με 3% silicon dioxide
titanium dioxide E 171 CI 77891, talk,
iron oxide yellow E 172 CI 77492,
iron oxide red E 172 CI 77491.

PEPTAN Δισκία ταχείας διάλυσης 20mg και 40mg:

gelatine, mannitol, xanthan gum, aspartame, peppermint flavour
opaint AD 25.000: iron oxide (red) E172, hypromellose, ethanol, water purified..

PEPTAN ΕΝΕΣΙΜΟ

l-aspartic acid
mannitol
water for injection

6.2 ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία

6.3 ΧΡΟΝΟΣ ΖΩΗΣ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο: 4 χρόνια
Δισκία ταχείας διάλυσης: 2 χρόνια
Ενέσιμο διάλυμα: 2 χρόνια

6.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

PEPTAN δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

Πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση των δισκίων PEPTAN σε θερμοκρασίες άνω των 40°C.

PEPTAN δισκία ταχείας διάλυσης

Αποφεύγεται η έκθεση των δισκίων ταχείας διάλυσης PEPTAN σε θερμοκρασίες άνω των 30°C. Να είναι προφυλαγμένα από την υγρασία.

PEPTAN ενέσιμο

Η λυοφιλιθείσα σκόνη διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (<25 °C).

Μετά την ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες το διάλυμα είναι σταθερό σε αυτή την θερμοκρασία για 48 ώρες.

6.5 ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

PVC/Aluminum blister

Δισκία ταχείας διάλυσης:

Aluminum blister

Ενέσιμο λυόφιλο

Διαφανή, άχρωμα γυάλινα φιαλίδια

6.6 ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο και ενέσιμο λυόφιλο:

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες οδηγίες

Δισκία ταχείας διάλυσης:

Οι ασθενείς να ενημερωθούν ότι πρέπει να ανοίγουν το αλουμινόχαρτο με στεγνά χέρια, να τοποθετούν το δισκίο ταχείας διάλυσης επάνω στη γλώσσα έτσι ώστε να διαλυθεί με το σίελο και στη συνέχεια να καταποθεί. Δεν απαιτείται η σύγχρονη λήψη νερού.

6.7 ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε18ο ΧΛΜ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ – ΛΑΜΙΑΣ

146 10 Νέα Ερυθραία

Τηλ.: 8009111-120

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο PEPTAN 20mg: 23621/23-6-95

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο PEPTAN 40mg: 23622/23-6-95

Δισκία ταχείας διάλυσης PEPTAN 20mg :3882/3-2-98

Δισκία ταχείας διάλυσης PEPTAN_40mg :3883/3-2-98

Ενέσιμο λυόφιλο PEPTAN I.V 20mg/vial :23620/23-6-95

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8-4-1996 (Πρώτης αδείας)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Approved text by EOF 3-2-98