**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **ONOMAΣIA TOY ΦAPMAKEYTIKOY ΠPOΪONTOΣ**

Pantoprazole/TAD 40 mg γαστροανθεκτικά δισκία

1. **ΠOIOTIKH KAI ΠOΣOTIKH ΣYNΘEΣH**

Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 40 mg παντοπραζόλης (ως pantoprazole sodium sesquihydrate).

Έκδοχο:

Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο Pantoprazole/TAD 40 mg περιέχει 36 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ MOPΦΗ**

Γαστροανθεκτικό δισκίο.

Ανοιχτό καφεκίτρινο, ωοειδές, ελαφρώς αμφίκυρτο δισκίο.

1. **KΛINIKΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

*Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω*

- Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση.

*Ενήλικες*

* Εκρίζωση του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού* σε συνδυασμό με το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα αντιβιοτικών σε ασθενείς με έλκος που σχετίζεται με το *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού*
* Γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη
* Σύνδρομο Zollinger Ellison και άλλες παθολογικές υπερεκκριτικές καταστάσεις.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται, και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα 1 ώρα προ του γεύματος με νερό.

***Συνιστώμενη δόση***

***Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω***

Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση

Ένα δισκίο Pantoprazole/TAD την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιαστεί (αύξηση σε 2 δισκία Pantoprazole/TAD την ημέρα) ειδικά όταν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση σε άλλη θεραπεία. Απαιτείται συνήθως μία περίοδος 4 εβδομάδων για τη θεραπεία της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση. Εάν αυτό δεν είναι αρκετό, η επούλωση θα επιτευχθεί συνήθως εντός 4 επιπλέον εβδομάδων.

***Ενήλικες***

Εκρίζωση του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού* σε συνδυασμό με δύο κατάλληλα αντιβιοτικά

Σε ασθενείς με γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, που είναι θετικοί στο *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού,* πρέπει να επιτευχθεί εκρίζωση του βακτηρίου με μια θεραπεία συνδυασμού. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες τοπικές οδηγίες (π.χ. εθνικές συστάσεις) σχετικά με τη βακτηριακή αντοχή και την κατάλληλη χρήση και συνταγογράφηση των αντιβακτηριακών παραγόντων. Ανάλογα με το προφίλ αντοχής, μπορούν να συσταθούν οι ακόλουθοι συνδυασμοί για την εκρίζωση του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού:*

α) δύο φορές ημερησίως ένα δισκίο Pantoprazole/TAD

+ δύο φορές ημερησίως 1000 mg αμοξικιλλίνης

+ δύο φορές ημερησίως 500 mg κλαριθρομυκίνης

β) δύο φορές ημερησίως ένα δισκίο Pantoprazole/TAD

+ δύο φορές ημερησίως 400 – 500 mg μετρονιδαζόλης (ή 500 mg τινιδαζόλης)

+ δύο φορές ημερησίως 250 - 500 mg κλαριθρομυκίνης

γ) δύο φορές ημερησίως ένα δισκίο Pantoprazole/TAD

+ δύο φορές ημερησίως 1000 mg αμοξικιλλίνης

+ δύο φορές ημερησίως 400 – 500 mg μετρονιδαζόλης (ή 500 mg τινιδαζόλης)

Στη συνδυασμένη θεραπεία για την εκρίζωση της λοίμωξης από το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού,* το δεύτερο δισκίο Pantoprazole/TAD πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα πριν το βραδυνό γεύμα. Η συνδυασμένη θεραπεία εφαρμόζεται για 7 ημέρες συνήθως και μπορεί να παραταθεί για επιπλέον 7 ημέρες με συνολική διάρκεια έως και δύο εβδομάδες. Εάν, προκειμένου να διασφαλιστεί η επούλωση των ελκών, ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με παντοπραζόλη, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι δοσολογικές συστάσεις για τα δωδεδακτυλικά και τα γαστρικά έλκη.

Εάν δεν υπάρχει η επιλογή της θεραπείας συνδυασμού, π.χ. εάν ο ασθενής έχει διαγνωσθεί αρνητικός στο *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού,* οι ακόλουθες δοσολογικές οδηγίες ισχύουν για το Pantoprazole /TAD ως μονοθεραπεία:

Θεραπεία του γαστρικού έλκους

Ένα δισκίο Pantoprazole /TAD την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιαστεί (αύξηση σε 2 δισκία Pantoprazole/ TAD την ημέρα) ειδικά όταν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση σε άλλη θεραπεία. Απαιτείται συνήθως μία περίοδος 4 εβδομάδων για τη θεραπεία των γαστρικών ελκών. Εάν αυτό δεν είναι αρκετό, η επούλωση θα επιτευχθεί συνήθως εντός 4 επιπλέον εβδομάδων.

Θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού έλκους

Ένα δισκίο Pantoprazole /TAD την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η δόση μπορεί να διπλασιαστεί (αύξηση σε 2 δισκία Pantoprazole /TAD την ημέρα) ειδικά όταν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση σε άλλη θεραπεία. Ένα δωδεκαδακτυλικό έλκος γενικά επουλώνεται εντός 2 εβδομάδων. Εάν η περίοδος των 2 εβδομάδων δεν είναι αρκετή, η επούλωση θα επιτευχθεί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις εντός 2 επιπλέον εβδομάδων.

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 μία ημερήσια δόση των 80 mg (2 δισκία Pantoprazole /TAD 40 mg). Στη συνέχεια, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω ή προς τα κάτω όπως απαιτείται χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις της έκκρισης γαστρικού οξέος για καθοδήγηση. Σε δόσεις άνω των 80 mg ημερησίως, η δόση πρέπει να διαιρείται και να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Μία προσωρινή αύξηση της δόσης άνω των 160 mg παντροπραζόλης είναι δυνατή, αλλά δεν πρέπει να εφαρμόζεται για μεγαλύτερο διάστημα από αυτό που απαιτείται για τον επαρκή έλεγχο του οξέος.

Η διάρκεια της θεραπείας του Συνδρόμου Zollinger Ellison και άλλων παθολογικών υπερεκκριτικών καταστάσεων δεν περιορίζεται και πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών*

To Pantoprazole /TAD δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, λόγω των περιορισμένων δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ημερήσια δόση των 20 mg παντοπραζόλης (1 δισκίο των 20 mg παντοπραζόλης) δεν πρέπει να υπερβαίνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. To Pantoprazole/ TAD δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού για την εκρίζωση του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού* σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Pantoprazole /TAD σε θεραπεία συνδυασμού γι’ αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. To Pantoprazole/ TAD δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού για την εκρίζωση του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού* σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Pantoprazole /TAD σε θεραπεία συνδυασμού γι’ αυτούς τους ασθενείς.

*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες, στη σορβιτόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή στους παράγοντες συνδυασμού.

* 1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τα ηπατικά ένζυμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παντοπραζόλη, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια χρήση. Σε περίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων η θεραπεία πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2).

*Θεραπεία συνδυασμού*

Σε περίπτωση θεραπείας συνδυασμού, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος των αντίστοιχων φαρμακευτικών προϊόντων.

*Παρουσία ανησυχητικών συμπτωμάτων*

Παρουσία ανησυχητικών συμπτωμάτων (π.χ. σημαντική μη επιδιωκόμενη απώλεια βάρους, επαναλαμβανόμενοι έμετοι, δυσφαγία, αιματέμεση, αναιμία ή μέλαινα) και σε περίπτωση υποψίας ή παρουσίας γαστρικού έλκους, πρέπει πρώτα να αποκλείεται η ύπαρξη κακοήθειας, καθώς η θεραπεία μεπαντοπραζόλημπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση.

Να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω διερεύνησης εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την επαρκή θεραπεία.

*Συγχορήγηση με αταζαναβίρη*

Η συγχορήγηση αταζαναβίρης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν ο συνδυασμός αταζαναβίρης με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων κρίνεται αναπόφευκτος, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (π.χ. ιικό φορτίο) σε συνδυασμό με μία αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Η δόση των 20 mg παντοπραζόλης την ημέρα δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

*Επίδραση στην απορρόφηση της βιταμίνης Β12*

Σε ασθενείς με σύνδρομο Zollinger-Ellison και άλλες παθολογικές υπερεκκριτικές καταστάσεις που απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία, η παντοπραζόλη, όπως όλα τα φάρμακα που αναστέλλουν την έκκριση οξέος, μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης Β12 (κυανοκοβαλαμίνη) λόγω υπο- ή αχλωρυδρίας. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένη ικανότητα του οργανισμού για αποθήκευση βιταμίνης Β12 ή παράγοντες κινδύνου για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης Β12 σε μακροχρόνια θεραπεία ή εάν παρατηρηθούν ανάλογα κλινικά συμπτώματα.

*Μακροχρόνια θεραπεία*

Σε μακροχρόνια θεραπεία, ειδικά αν υπερβαίνει η περίοδος θεραπείας τον 1 χρόνο, οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν υπό τακτική παρακολούθηση.

*Γαστρεντερικές λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια*

Η παντροπραζόλη, όπως όλοι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, μπορεί να αναμένεται ότι θα οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των βακτηρίων που φυσιολογικά υπάρχουν στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με Pantoprazole /TAD είναι πιθανόν να οδηγήσει σε μικρή αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικών λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια, όπως *Salmonella* και *Campylobacter*.

*Σορβιτόλη*

Το Pantoprazole /TAD περιέχει σορβιτόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

* 1. **Aλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*Επιδράσεις της παντοπραζόλης στην απορρόφηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*

Εξαιτίας της έντονης και μακράς διαρκείας αναστολής της έκκρισης γαστρικού οξέος, η παντοπραζόλη μπορεί να μειώσει την απορρόφηση φαρμάκων, των οποίων η βιοδιαθεσιμότητα εξαρτάται από το γαστρικό pH, π.χ. κάποια αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών όπως η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη και άλλα φάρμακα όπως η ερλοτινίμπη.

*Φάρμακα για τον HIV (αταζαναβίρη)*

Η συγχορήγηση αταζαναβίρης και άλλων φαρμάκων για τον HIV, των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH, με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας αυτών των φαρμάκων για το HIV και μπορεί να επιδράσει στην αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων. Συνεπώς, η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων με αταζαναβίρη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

*Κουμαρινικά αντιπηκτικά (φαινπροκουμόνη ή βαρφαρίνη)*

Παρόλο που δεν έχει παρατηρηθεί καμία αλληλεπίδραση κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαινπροκουμόνης ή βαρφαρίνης σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες, έχουν αναφερθεί λίγα μεμονωμένα περιστατικά μεταβολών της τιμής του INR (διεθνής ομαλοποιημένη σχέση) κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας, στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Συνεπώς, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά (π.χ. φαινπροκουμόνη ή βαρφαρίνη), η παρακολούθηση χρόνου προθρομβίνης/INR συνιστάται μετά την έναρξη, λήξη ή κατά τη διάρκεια μη τακτικής λήψης παντοπραζόλης.

*Άλλες μελέτες αλληλεπίδρασης*

Η παντοπραζόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η απομεθυλίωση από το ενζυμικό σύστημα CYP2C19 και άλλες μεταβολικές οδοί περιλαμβάνουν οξείδωση από το σύστημα CYP3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης με φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται με αυτές τις οδούς, όπως η καρβαμαζεπίνη, η διαζεπάμη, η γλιβενκλαμίδη, η νιφεδιπίνη και ένα από του στόματος αντισυλληπτικό που περιέχει λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη δεν έδειξαν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Τα αποτελέσματα από ένα φάσμα μελετών αλληλεπίδρασης καταδεικνύουν ότι η η παντοπραζόλη δεν επιδρά στο μεταβολισμό δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται από το σύστημα CYP1A2 (όπως η καφεΐνη και η θεοφυλλίνη), το CYP2C9 (όπως η πιροξικάμη, η δικλοφενάκη, η ναπροξένη), το CYP2D6 (όπως η μετοπρολόλη), το CYP2E1 (όπως η αιθανόλη) ή δεν εμπλέκεται στην απορρόφηση της διγοξίνης που σχετίζεται με την p-γλυκοπρωτεΐνη.

Δεν υπήρξαν αλληλεπιδράσεις με ταυτόχρονα χορηγούμενα αντιόξινα.

Έχουν επίσης διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με χορήγηση παντοπραζόλης με τα αντίστοιχα αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη, αμοξικιλλίνη). Δεν βρέθηκε καμία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση.

* 1. **Kύηση και γαλουχία**

*Kύηση*

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

*Γαλουχία*

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της παντοπραζόλης στο μητρικό γάλα. Έχει αναφερθεί απέκκριση στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Συνεπως η απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με Pantoprazole /TAD πρέπει να λαμβάνεται συνυπολογίζοντας το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Pantoprazole /TAD για τις γυναίκες.

* 1. **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.

* 1. **Aνεπιθύμητες ενέργειες**

Περίπου το 5% των ασθενών μπορεί να αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο είναι διάρροια και κεφαλαλγία, που και οι δύο εμφανίζονται σε περίπου 1% των ασθενών.

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την παντοπραζόλη, οι οποίες κατατάσσονται σύμφωνα με την ακόλουθη ταξινόμηση ως προς τη συχνότητα:

Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες

(≥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 μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, δεν είναι δυνατό να εφαρμοστεί η Συχνότητα των Ανεπιθύμητων Ενεργειών και για το λόγο αυτό αναφέρονται με «μη γνωστή» συχνότητα.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Συχνότητα**  **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ σπάνιες** | | **Μη γνωστές** |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  |  | Θρομβοπενία, Λευκοπενία | |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  | Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και αναφυλακτική καταπληξία) |  | |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  | Υπερλιπιδαιμίες και αυξήσεις λιπιδίων (τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης), Μεταβολές σωματικού βάρους |  | | Υπονατριαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Διαταραχές ύπνου | Κατάθλιψη (και όλες οι καταστάσεις επιδείνωσης) | Αποπροσανατολισμός (και όλες οι καταστάσεις επιδείνωσης) | | Παραισθήσεις, Σύγχυση (ειδικά σε ασθενείς με προδιαθεση, καθώς και επιδείνωση αυτών των συμπτωμάτων σε περίπτωση που προϋπάρχουν) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία, ζάλη |  |  | |  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Διαταραχές όρασης/ θαμπή όραση |  | |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | 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 | |  | ΣύνδρομοStevens-Johnson, σύνδρομο Lyell, Πολύμορφο ερύθημα, Φωτοευαισθησία |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  | Αρθραλγία, Μυαλγία |  | |  |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  |  |  | | Διάμεση νεφρίτιδα |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού |  | Γυναικομαστία |  | |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένιση, κόπωση και αίσθημα κακουχίας | Θερμοκρασία σώματος αυξημένη, Περιφερικό οίδημα |  | |  |

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν γνωστά συμπτώματα υπερδοσολογίας στον άνθρωπο.

Η συστηματική έκθεση με δόσεις έως 240 mg χορηγούμενες ενδοφλεβίως σε διάστημα 2 λεπτών ήταν καλά ανεκτή.

Καθώς η παντοπραζόλη παρουσιάζει υψηλό βαθμό πρωτεΐνικής σύνδεσης, δεν είναι εύκολα διυλίσιμη.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας με κλινικά σημεία δηλητηρίασης, εκτός από συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία, δεν μπορούν να γίνουν ειδικές θεραπευτικές συστάσεις.

**5. ΦAPMAKOΛOΓIKEΣ IΔIOTHTEΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Κωδικός ATC: Α02ΒC02

*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 εντός 2 εβδομάδων. Όπως και με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και αναστολείς των υποδοχέων Η2, 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 συνδέεται με το ένζυμο μακράν του επιπέδου του υποδοχέα, μπορεί να αναστείλει την έκκριση υδροχλωρικού οξέος ανεξάρτητα από τη διέγερση από άλλες ουσίες (ακετυλοχολίνη, ισταμίνη, γαστρίνη). Η δράση είναι η ίδια αν η δραστική ουσία χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Οι τιμές γαστρίνης σε κατάσταση νηστείας αυξάνονται υπό την επίδραση της παντοπραζόλης. Σε βραχυχρόνια χρήση, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπερβαίνουν το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Kατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, τα επίπεδα γαστρίνης διπλασιάζονται στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο, υπερβολική αύξηση συμβαίνει μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται ήπια έως μέτρια αύξηση του αριθμού των ειδικών ενδοκρινικών (ΕCL) 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 σε ανθρώπους.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με παντοπραζόλη που υπερβαίνει τον ένα χρόνο στις ενδοκρινικές παραμέτρους του θυρεοειδή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Απορρόφηση*

Η παντοπραζόλη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 40 mg. Κατά μέσο όρο, σε περίπου 2,5 ώρες μετά τη χορήγηση επιτυγχάνονται οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό που είναι περίπου 2-3 μg/ml και αυτές οι τιμές παραμένουν σταθερές μετά από πολλαπλή χορήγηση. Η φαρμακοκινητική δε διαφέρει μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Στο εύρος των δόσεων από 10 έως 80 mg, η κινητική της παντοπραζόλης στο πλάσμα είναι γραμμική μετά και από του στόματος και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από το δισκίο βρέθηκε να είναι περίπου 77%. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν είχε επίδραση στην ΑUC, στη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό και συνεπώς στη βιοδιαθεσιμότητα. Μόνο η μεταβλητότητα του λανθάνοντος χρόνου θα αυξηθεί με την ταυτόχρονη λήψη τροφής.

*Κατανομή*

Η σύνδεση της παντοπραζόλης με τις πρωτεΐνες ορού είναι περίπου 98%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,15 l/kg.

*Απέκκριση*

Η παντοπραζόλη μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η απομεθυλίωση από το ενζυμικό σύστημα CYP2C19 με επακόλουθη σύζευξη με θειικό, άλλες μεταβολικές οδοί περιλαμβάνουν οξείδωση από το σύστημα CYP3A4. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι περίπου 1 ώρα και η κάθαρση είναι περίπου 0,1 l/ώρα/kg. Υπήρξαν λίγες περιπτώσεις ατόμων 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 με θειικό ιόν. Ο χρόνος ημιζωής του κύριου μεταβολίτη (περίπου 1,5 ώρα) δεν είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτόν της παντοπραζόλης.

*Χαρακτηριστικά σε ασθενείς/σε ειδικούς πληθυσμούς ατόμων*

Περίπου το 3% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού έχει έλλειψη λειτουργικού ενζύμου CYP2C19 και ονομάζονται άτομα με πτωχό μεταβολισμό. Στα άτομα αυτά ο μεταβολισμός της παντοπραζόλης πιθανώς πραγματοποιείται κυρίως από το CYP3A4. Μετά από μία εφάπαξ χορήγηση 40 mg παντροπραζόλης, η διάμεση περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη στα άτομα με πτωχό μεταβολισμό από ότι στα άτομο που έχουν λειτουργικό ένζυμο CYP2C19 (άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό). Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος αυξήθηκε κατά περίπου 60%. Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν καμία επίδραση στη δοσολογία της παντοπραζόλης.

Δε συνιστάται μείωση της δόσης όταν η παντοπραζόλη χορηγείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση). Όπως και σε υγιή άτομα, ο χρόνος ημιζωής της παντοπραζόλης είναι βραχύς. Μόνο πολύ μικρές ποσότητες παντοπραζόλης απομακρύνονται. Παρόλο που ο κύριος μεταβολίτης έχει μετρίως παρατεταμένο 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 Α και Β κατά Child-Pugh) οι τιμές του χρόνου ημιζωής αυξήθηκαν μεταξύ 3 και 6 ωρών και οι τιμές της AUC αυξήθηκαν κατά ένα συντελεστή 3-5, η μέγιστη συγκέντρωση ορού αυξήθηκε μόνο ελαφρώς κατά ένα συντελεστή 1,3 σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Μία μικρή αύξηση της AUC και της Cmax σε ηλικιωμένους εθελοντές σε σύγκριση με νεότερα άτομα επίσης δεν ήταν κλινικώς σχετική.

*Παιδιά*

Μετά από χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσεων 20 ή 40 mg παντοπραζόλης σε παιδιά ηλικίας 5-16 ετών η AUC και η Cmax ήταν εντός του εύρους των αντίστοιχων τιμών για τους ενήλικες.

Μετά από χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιων δόσεων 0,8 ή 1,6 mg/kg παντοπραζόλης σε παιδιά ηλικίας 2-16 ετών δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης της παντοπραζόλης και της ηλικίας ή του σωματικού βάρους. Η AUC και ο όγκος κατανομής ήταν σε συμφωνία με τα δεδομένα από τους ενήλικες.

**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 διετείς μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους, βρέθηκαν νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα. Επιπροσθέτως, σε μία μελέτη 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 διετείς μελέτες σε τρωκτικά, αυξημένος αριθμός ηπατικών όγκων παρατηρήθηκε σε αρουραίους (μόνο σε μία μελέτη με 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), σε μία διετή μελέτη. Η ύπαρξη 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, παρατηρήθηκαν σημεία ήπιας εμβρυοτοξικότητας σε δόσεις άνω των 5 mg/kg. Έρευνες δεν έδειξαν μειωμένη γονιμότητα ή τερατογόνες επιδράσεις.

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 ΦAPMAKEYTIKEΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Kατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου:*

Μαννιτόλη

Κροσποβιδόνη (τύπου Β)

Ανθρακικό νάτριο, άνυδρο

Σορβιτόλη (Ε420)

Στεατικό ασβέστιο

*Επικάλυψη:*

Υπρομελλόζη

Ποβιδόνη K25

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

Προπυλενογλυκόλη

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-αιθυλεστέρα ακρυλικού

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Πολυσορβικό 80

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Τάλκης

* 1. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

* 1. **Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Περιέκτης δισκίων από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE):

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 3 μήνες

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Συσκευασία κυψέλης (blister): Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Περιέκτης: Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για προστασία από την υγρασία.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες κυψέλης (blister) (OPA/Αλουμίνιο/PVC μεμβράνη και φύλλο αλουμινίου) σε χάρτινο κουτί.

Συσκευασίες των 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100x1, 112 ή 140 γαστροανθεκτικών δισκίων.

Περιέκτης από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) με ασφάλεια κατά του ανοίγματος και εφοδιασμένο με αποξηραντικό γέλης πυριτίου.

Συσκευασία των 250 γαστροανθεκτικών δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Μόνο η συσκευασία των 28 γαστροανθεκτικών δισκίων προορίζεται για την Ελληνική αγορά.

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους οδηγίες.

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann-Str. 5

27472 Cuxhaven

Γερμανία

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
2. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
3. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**