



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Noacid

40 mg por oldatos injekcióhoz

(pantoprazol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Egis Gyógyszergyár Zrt.

Kelt: 2017. augusztus 23.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag.....	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	15
IV.2 Farmakokinetika	15
IV.3 Farmakodinámia	15
IV.4 Klinikai hatásosság	16
IV.5 Klinikai biztonságosság	16
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	16
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	16
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	18
V.2 Osztályozás.....	18
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	18

MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Egis Gyógyszergyár Zrt.

A készítmény hatóanyaga a pantoprazol. Injekciós üvegenként 40 mg pantoprazolt (pantoprazol-nátrium-szeszkvihidráttal formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevő: dinátrium-edetát.

Fehér vagy csaknem fehér liofilizált por oldatos injekcióhoz, színtelen, I-es típusú, 10 ml-es injekciós üvegben, szürke klórbutil-gumidugóval és lepattintható, műanyag védőlappal, rollnizott alumínium kupakkal lezárva és dobozban.

Kiszerezés: 1 db injekciós üveg dobozban.

A Noacid hatóanyaga: a pantoprazol „szelektív protonpumpa-gátló”. A Noacid egy olyan gyógyszer, ami csökkenti a gyomorban termelődő sav mennyiségét. A gyomorsav okozta gyomor- és bélbetegségek kezelésére alkalmazzák felnőttek esetében.

Ezt a készítményt a vénába fecskendezik, és csak akkor adják a betegnek, ha orvosa úgy gondolja, hogy a pantoprazol injekció alkalmazása megfelelőbb a számára, mint a pantoprazol tabletta. Amint az orvos jónak látja, a pantoprazol-kezelést az injekciók helyett tabletta formában folytatják.

A Noacidot az alábbiak kezelésére alkalmazzák:

- Reflux özofágitisz. A gyomorsav visszafolyása okozta nyelőcsőgyulladás.
- Gyomor- és nyombélfekély.
- Zollinger–Ellison-szindróma és egyéb kóros gyomorsav-túltermeléssel járó állapotok.

Tudnivalók a Noacid alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Noacidot, aki

- allergiás a pantoprazolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- allergiás a protonpumpagátlókat tartalmazó gyógyszerekre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Noacid alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- aki súlyos májbetegségben szenved. Tájékoztassa kezelőorvosát az is, akinek korábban voltak májproblémái. Kezelőorvosa gyakrabban fogja ellenőrizni a májenzim értékeit. A májenzim értékek emelkedése esetén a kezelést meg kell szakítani;

- aki a pantoprazollal egyidejűleg HIV proteázgátlót, például atazanavirt (HIV fertőzés kezelésére) szed, forduljon kezelőorvosához külön tanácsért;
- akinek csontritkulása van vagy kortikoszteroidokat szed (ezek növelhetik a csontritkulás kockázatát). A protonpumpagátlók, mint pl. a pantoprazol – főleg egy évnél hosszabb ideig történő alkalmazás esetén – enyhén fokozhatja a csípő-, csukló- és gerinctörések kockázatát;
- aki három hónapnál hosszabb ideig Noacidot kap, lehet, hogy csökkenhet vérének magnéziumszintje, melynek tünetei: fáradtság, akaratlan izom-összehúzódság, tájékozódási zavar, görcsrohamok, szédülés és fokozott szívritmus. Aki e tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal mondja el kezelőorvosának. Az alacsony magnéziumszint a vér kálium- és kalciumszintjének csökkenéséhez is vezethet. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy rendszeres vérvizsgálatot végez a magnéziumszint ellenőrzésére;
- aki korábban bármilyen bőrreakciót tapasztalt a Noacidhoz hasonló gyomorsavcsökkentő gyógyszer szedése esetén;
- aki kiütéseket tapasztal, különösen a napnak kitett bőrterületen, azonnal beszéljen a kezelőorvosával, mert szükséges lehet a Noacid-kezelés leállítása. Ne felejtse el egyéb tüneteiről, például ízületi fájdalomról is beszámolni kezelőorvosának;
- aki egy speciális vérvizsgálatra vár (kromogranin-A).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a gyógyszer alkalmazása előtt vagy után, aki az alábbi tünetek bármelyikét észleli, melyek egy másik, súlyosabb betegség jelei lehetnek:

- akaratlan testsúlyvesztés;
- hányás, főleg az ismételt előforduló;
- vérhányás (ez úgy néz ki, mintha sötét kávézacc lenne a hányadékban);
- vért lát a székletében, mely küllemében lehet fekete vagy kátrányszerű;
- nyelési nehézség vagy fájdalom a nyeléskor;
- sápadt és gyengének érzi magát (vérszegénység);
- mellkasi fájdalom;
- gyomorfájdalom;
- súlyos és/vagy nem szűnő hasmenés, mivel ez a gyógyszer kis mértékben fokozza a fertőzéses hasmenés kockázatát.

A kezelőorvos szükségesnek ítélhet bizonyos rosszindulatú betegséget kizáró vizsgálatok elvégzését, mivel a pantoprazol enyhíti a rák tüneteit, ami késleltetheti a betegség megállapítását. Ha a tünetek a kezelés ellenére sem szűnnek, akkor további vizsgálatok elvégzését fogják mérlegelni.

Gyermekek és serdülők

A Noacid alkalmazása nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Noacid

Feltétlenül tájékoztatni kell kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ez azért szükséges, mert a Noacid befolyásolhatja más gyógyszerek hatékonyságát. Mondja el kezelőorvosának, aki szed:

- olyan gyógyszereket, mint pl. a ketokonazol, az itrakonazol és a pozakonazol (gombás fertőzések kezelésére használják) vagy az erlotinib (a rák bizonyos típusainak kezelésére használják), mert a Noacid gátolhatja ezen gyógyszerek megfelelő működését;
- warfarint illetve fenpropikumot, amelyek a vér sűrűsödését vagy hígulását befolyásolják. Ilyen esetben további vizsgálatokra lehet szükség;
- HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket, mint az atazanavir;
- metotrexátot (reumás ízületi gyulladás, pikkelysömör és daganat kezelésére használják) – aki metotrexátot szed, annak kezelőorvosa átmenetileg felfüggesztheti a Noacid-kezelését, mivel a pantoprazol fokozhatja a metotrexát szintjét a vérben;
- fluvoxamint (depresszió és egyéb pszichiátriai betegségek kezelésére használják – aki fluvoxamint szed, kezelőorvosa csökkentheti az adagot);
- rifampicint (fertőzések kezelésére használják);
- közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítményt (enyhe depresszió kezelésére használják).

Terhesség, szoptatás és termékenység

A pantoprazol terhes nőknél történő alkalmazására nincsenek megfelelő adatok. Beszámoltak arról, hogy a pantoprazol kiválasztódik az emberi anyatejbe.

Aki terhes, vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Csak abban az esetben kaphatja ez a gyógyszert, ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a betegnél tapasztalható várható előnye nagyobb, mint a lehetséges kockázat a magzatra, ill. a csecsemőre.

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.

Aki bizonyos mellékhatásokat, például szédülést vagy látászavart észlel, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

A Noacid nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per injekciós üveg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Hogyan kell alkalmazni a Noacidot?

A napi adagot a gondozást végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvos fogja beadni a vénába fecskendezve, 2-15 perc alatt.

A készítmény ajánlott adagja:

Felnőtteknek

- Gyomor-, nyombélfekély és reflux özofágitisz kezelésére naponta egy injekciós üveg (40 mg pantoprazol).
- A Zollinger–Ellison-szindróma és egyéb kóros gyomorsav-túltermeléses állapotok tartós kezelésére naponta két injekciós üveg (80 mg pantoprazol).

A kezelőorvosa később változtathat az adagoláson a beteg gyomra által termelt gyomorsav mennyiségétől függően. Ha a kezelőorvos egy napra több, mint két injekciós üveg (80 mg) alkalmazását írta elő, akkor az injekciókat két egyforma adagra osztva adják be. A kezelőorvos átmenetileg több, mint négy injekciós üvegnyi (160 mg) adagot is rendelhet napi adagként. Ha a gyomorsavszintet gyorsan kell helyreállítani, akkor 160 mg (négy injekciós üveg) kezdő adag elegendő a gyomorsav mennyiségének megfelelő csökkentéséhez.

Májbetegeknek

Akinek súlyos májproblémái vannak, akkor csak 20 mg (fél injekciós üveg) pantoprazolt kaphat naponta.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Noacid injekció alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára nem ajánlott.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Noacidot kapott?

Az adagokat a gondozást végző egészségügyi szakember és a kezelőorvos alaposan ellenőrzi, így a túladagolás nagyon valószínűtlen. A túladagolásnak nincsenek ismert tünetei.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Noacid is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Aki az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy keresse fel a legközelebb eső kórház sürgősségi osztályát:

- Súlyos allergiás reakciók [gyakoriság: ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)]: a nyelv és/vagy a torok megdagadása, nyelési nehézség, csalánkiütés, légzési nehézségek, az arc allergiás megdagadása (Quincke-ödéma/angioödéma), nagyon heves szívdobogással és fokozott verejtékezéssel társuló erős szédülés.
- Súlyos bőrtünetek [gyakoriság: nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)]: a bőr felhólyagosodásával és az egészségi állapot gyors romlásával, a szem, az orr, a száj/ajkak vagy a nemi szervek hámlésváltozása, enyhe vérzést is beleértve (Stevens–Johnson-szindróma, Lyell-szindróma, eritéma multiforme) és fényérzékenység.
- Egyéb súlyos állapotok (gyakoriság: nem ismert): a bőr vagy a szemek besárgulása (súlyos májsejt-károsodás, sárgaság) vagy láz, kiütés, és a vesék megnagyobbodása, alkalmanként fájdalmas vizelettel és derékfájdalommal (súlyos vesegyulladás), ami veseelégtelenséghez is vezethet.

Egyéb mellékhatások:

- Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet): az injekció beadásának helyén a vénafal gyulladása és vérrögképződés (tromboflebitisz).
- Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, hányás, hasfeszülés és puffadás, székrekedés, szájszárazság, hasfájás és kellemetlen hasi érzés, bőrkiütés, fertőzések bőrkiütés, bőrelváltozás, viszketés, gyengeség, kimerültség vagy általános rossz közérzet, alvászavarok; csípő-, csukló- vagy gerinctörés.
- Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): az ízérzékelés zavara vagy teljes hiánya, látászavarok, mint például homályos látás, csalánkiütés, ízületi fájdalom, izomfájdalom, testsúlyváltozások, emelkedett testhőmérséklet, a végtagok megdagadása (perifériás ödéma), allergiás reakciók, depresszió, mellnagyobbadás férfiaknál.
- Nagyon ritka (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) a tájékozódás zavara.
- Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): hallucináció, zavartság (különösen olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében szerepelnek ilyen tünetek), izomgörcs, szúró, bizsergő, szurkáló, égő érzés vagy zsibbadás, kiütés esetleg ízületi fájdalommal.

Vérvizsgálatok során észlelt mellékhatások:

- Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): emelkedett májenzim-értékek.
- Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): emelkedett bilirubin; emelkedett vörsvérsejtszám, a fehérvérsejtszám (granulocita) hirtelen, magas lázzal járó csökkenése.
- Nagyon ritka (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): vérlemezkeshám-csökkenés, amely a normálnál erősebb vérzést vagy véraláfutásokat eredményezhet, fehérvérsejtszám-csökkenés, amely a fertőzések gyakoribb kialakulásához vezethet, a vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának egyidejű, kóros csökkenése.
- Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): csökkent nátriumszint, csökkent magnéziumszint, a vér kálium- és kalciumszintjének csökkenése.

Hogyan kell a Noacidot tárolni?

Legfeljebb 30°C-on, a fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában tartva tárolandó.

Az elkészített és felhígított oldatot 12 órán belül fel kell használni.

Mikrobiológiai okok miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor az alkalmazó felelőssége, hogy a megbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez semmiképpen sem haladhatja meg a 12 órás 2-8 °C között történő tárolást.

Nem alkalmazható ez a gyógyszer, amennyiben szemmel láthatóan megváltozik az oldat külleme (pl. ha zavarosodás vagy kicsapódás figyelhető meg)!

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. június 22-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Egis Gyógyszergyár Zrt.

A készítmény hatóanyaga a pantoprazol.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A referens gyógyszer a Magyarországon forgalomban lévő originális készítmény: a Controloc 40 mg por oldatos injekcióhoz (Takeda GmbH, engedélyezve: 1998) volt. A Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz készítmény esetében nem szükséges a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűség bizonyítása, vizsgálat nélkül is bioegyenértékűeknek tekinthetők.

A beadvány egyben gyógyszer család-bővítés, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának Noacid 20 mg és 40 mg tablettái 2008 óta, Noacid Start 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettája 2011 óta van forgalomban Magyarországon.

A készítmény terápiás javallatai megegyeznek a referens készítmény javallataival:

- Reflux oesophagitis,
- Gyomor- és nyombélfekély,
- Zollinger-Ellison szindróma és egyéb kóros gyomorsav-túltermeléssel járó állapotok.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz gyógyszerkészítmény pantoprazolt tartalmaz hatóanyagként (pantoprazol-nátrium-szeszkvihidrát formájában).

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget biohasznosulási vizsgálatok elvégzése nélkül igazolták. A referens készítmény az 1998-ban spanyol nemzeti eljárás során, eredetileg Pantocarm néven engedélyezett Anagasta 40 mg por oldatos injekcióhoz volt. Magyarországon Controloc néven van forgalomban.

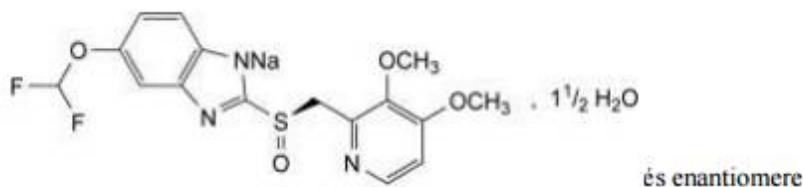
II.2 Hatóanyag

A pantoprazol-nátrium-szeszkvihidrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): pantoprazol-nátrium-szeszkvihidrát.

Kémiai név: nátrium-[5-(difluormetoxi)-2-[(RS)-(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metán]szulfinil]benzimidazol-1-id]- szeszkvihidrát.

Szerkezet:



A pantoprazol-nátrium-szeszkvihidrát fehér vagy csaknem fehér por, vízben és etanolban (96%) bőségesen oldódik, hexánban gyakorlatilag nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot tartalmaz és polimorfíára nem hajlamos.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra és arra, hogy ICH Q3D szerinti elemiszennyeződést nem tartalmaz.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint készítménygyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat a készítménygyártó megfelelően jellemezte.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér, vagy csaknem fehér liofilizált por.

Csomagolása: 10 ml-es színtelen, I-es típusú injekciós üveg, sötét klórbutil-gumidugóval és rollnizott alumíniumkupakkal lezárva és lepattintható műanyag védőkoronggal ellátva.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagot tartalmazza: dinátriumedetát.

A segédanyag minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil-eredményei igazolják a referens termékkel való gyógyszerészeti egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejárati időt. A készítmény legfeljebb 30°C-on tárolandó és a fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget a dobozában kell tartani. Az elkészített és a hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 2-8°C-on 12 órán át igazolt.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A pantoprazol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyaggal nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

Számos *in vitro* ill. *in vivo* állatkísérletes modellben igazolták, hogy a pantoprazol dózis-függően gátolta a különböző vegyületek által indukált, fokozott gyomorsav-szekréciót. Rágcsálókban és kutyában, az i.v. vagy per os adott pantoprazol ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint az omeprazol. Patkányban a hatóanyag i.v. adva gátolta az acetilszalicilsav okozta gyomornyálkahártya károsodást, a pantoprazol gyomorfekély ellenes hatása hasonló volt, mint az omeprazolé, ill. a lanzoprazolé.

III.3 Farmakokinetika

A pantoprazol felszívódását, megoszlását, metabolizmusát és kiválasztódását egérben, patkányban, kutyában és majomban is vizsgálták. A kienetikai jellemzők azonosnak bizonyultak egyszeri, ill. ismételt adagolás után. A vizsgált fajokban a hatóanyag mind i.v., mind per os adva lineáris kinetikával rendelkezik, a pantoprazol felezési ideje kevesebb, mint 1 óra. A hatóanyag 80-90%-ban plazmafehérjékhez kötődik, teljes mértékben a májban metabolizálódik a citokróm P450 oxidáz révén. A hatóanyag a vesén keresztül választódik ki.

III.4 Toxikológia

A pantoprazol akut toxikus hatását több állatfajban vizsgálták. Az i.v. és az orális adagoláskor tapasztalt toxikus tünetek hasonlóak, csökkent aktivitást és a mozgáskoordináció hiányát észlelték.

Az ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok során magas szérum gasztrinszintet, a gyomor-nyálkahártya megvastagodását, az enterokromaffinszerű sejtek számának és aktivitásának növekedését tapasztalták, amely fokozott hisztamin felszabadulást eredményezett.

A hatóanyag nem genotoxikus. Patkányon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban neuro-endokrinsejt daganatok, valamint jóindulatú laphámsejtes papillomákat találtak az állatok gyomrában. 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 dózisú krónikus kezelés során kialakult igen magas szérumszint idéz elő.

Patkány 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 patkányban a tiroxin metabolizmusa a májban megváltozik. Mivel a humán terápiás adag alacsony, nem várhatók pajzsmiriggyel kapcsolatos káros hatások.

A reprodukciós állatkísérletek nem utalnak sem a fertilitás csökkenésére, sem teratogén hatásra. A placentán történő átjutását patkányban vizsgálták. Az átjutás a vemhesség előrehaladtával fokozódott. Következésképp, röviddel a szülés előtt megnő a pantoprazol magzati koncentrációja.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó Európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése.

A benyújtott irodalmi összefoglalók a pantoprazol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A pantoprazol alkalmazása javasolt reflux oesophagitis, gyomor- és nyombélfekély, Zollinger-Ellison szindróma és egyéb kóros gyomorsav-túltermeléssel járó állapotok kezelésére.

A Noacid 40 mg por oldatos injekcióhoz készítmény intravénásan adható, vizes oldat, amelynek összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel az originális készítmény összetételének. Ebben az esetben nem szükséges a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűség vizsgálata. Az originális (referens) készítmény a Controloc 40 mg por oldatos injekcióhoz.

A pantoprazol humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek, így a szakirodalmon alapuló klinikai összefoglaló megfelelő.

IV.2 Farmakokinetika

A hatóanyag farmakokinetikai jellemzői azonosak egyszeri- és ismételt adagolás során. A pantoprazol a 10-80 mg dózistartományban mind orális, mind intravénás beadásnál lineáris kinetikával rendelkezik. Mintegy 98%-ban kötődik a szérumfehérjéhez. Az eloszlási térfogat mintegy 0,15 l/kg.

A hatóanyag szinte kizárólag a májban metabolizálódik. A fő metabolikus út a CYP2C19 általi demetiláció, amit szulfátkonjugáció követ, egy másik metabolikus út a CYP3A4 általi oxidáció. A pantoprazol terminális felezési ideje kb. 1 óra. 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, maradékban a széklettel választódnak 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.

IV.3 Farmakodinámia

A pantoprazol szubsztituált benzimidazol, mely a parietális sejtek protonpumpáinak specifikus blokkolásával gátolja a gyomorban a sósav termelődését. A pantoprazol a parietális sejtek savas kanalikulusaiban 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. 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.

Mivel a pantoprazol a sejt-receptorok szintjétől disztálisan elhelyezkedő enzimhez kötődik, savszekréció gátló hatása más anyagok (acetilkolin, hisztamin, gasztrin) savszekréciót serkentő hatásától függetlenül érvényesülhet. A hatás a készítmény orális és intravénás alkalmazása esetén azonos.

IV.4 Klinikai hatásosság

A pantoprazolt több, mint egy évtizede alkalmazzák a klinikumban a megjelölt javallatokban. A hatóanyag klinikai hatásosságát közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményt nem nyújtottak be, ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A pantoprazol hatóanyag tartalmú készítmények több, mint egy évtizedes és biztonságos klinikai alkalmazása alapján az engedélyezni kívánt készítmény is biztonságos, amennyiben az alkalmazási előírásnak megfelelően alkalmazzák.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	<ul style="list-style-type: none">- Fehérvérsejtszám-csökkenés (agranulocitózis); a vörösvérsejtek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése (pancytopenia).- Súlyos bőrreakciók.- Gyógyszer által kiváltott májelégtelenség.- Gyógyszer által kiváltott súlyos vesegyulladás (interstitialis nephritis), veseelégtelenség.- Csípő-, csukló- vagy gerinctörések kockázata hosszan tartó használat esetén.- Alacsony magnéziumszint hosszan tartó használat esetén.- Gyomor-bélrendszeri rosszindulatú daganatok tüneteinek elfedése.- Súlyos látászavarok (hatással lehet a gépjárművezetési képességre).- Baktérium okozta gyomor-bélrendszeri fertőzések.- Alkalmazás májkárosodásban.- Egyidejű alkalmazás HIV proteázgátlókkal.- Egyidejű alkalmazás a vér sűrűsödését vagy hígulását befolyásoló gyógyszerekkel (warfarin, illetve fenprokumon).- B12 vitamin csökkent felszívódásának kockázata hosszan tartó használat esetén.

Fontos lehetséges kockázatok	Alkalmazás terhességben és szoptatás alatt.
Hiányzó információ	Alkalmazás gyermekek esetében

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendők a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A pantoprazol 40 mg por oldatos injekció készítmény vizes oldat, bioegyenértékűség vizsgálata nem szükséges, ugyanis az engedélyezendő készítmény összetétele minőségi és mennyiségi szempontból megfelel a referens készítménynek.

A Noacid 40 mg por oldatos injekció készítmény bioegyenértékű a referens készítménnyel (Controloc 40 mg por oldatos injekcióhoz, Takeda GmbH, 1998), ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a pantoprazol generikus készítménye.

A kért javallatok:

- Reflux oesophagitis.
- Gyomor- és nyombélfekély.
- Zollinger-Ellison szindróma és egyéb kóros gyomorsav-túlermeléssel járó állapotok.

A Noacid 40 mg por oldatos injekció készítmény engedélykérelme generikus jogalapra hivatkozó beadvány. Az originális készítmény a Controloc 40 mg por oldatos injekcióhoz készítmény. Vizes oldatokról lévén szó, a két gyógyszer bioegyenértéküsi vizsgálat elvégzése nélkül is egyenértékűnek tekinthető.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A pantoprazolra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: