

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Код на качество на продукта - Приложение I	
Удостоен №	201609
Разрешение №	23637 / 11-10-2013
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРАЗОЛПАН 20 mg стомашно-устойчиви таблетки
 PRAZOLPAN 20 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ПРАЗОЛПАН 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 20 mg пантопразол (*pantoprazole*) като пантопразол натрий сескихидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Жълти, овални, двойно изпъкнали, гладки филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ПРАЗОЛПАН 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Възрастни и юноши на и над 12 години
 - Симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Пантопразол 20 mg таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават, а да се поглъщат цели 1 час преди хранене с малко вода.

Препоръчителна доза

Възрастни и юноши на и над 12 години

Симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест

Препоръчителната перорална доза е 20 mg пантопразол дневно. Облекчаване на симптомите обикновено настъпва в рамките на 2 - 4 седмици. Ако дозата не е достатъчна за облекчаване на симптомите, ще са необходими допълнителни 4 седмици. След изчезване на оплакванията, нова поява на симптоми може да бъде контролирана при приложение на 20 mg веднъж дневно при необходимост. Преминаване към непрекъснато лечение може да се обмисли в случай, че с този режим не се постига задоволителен контрол на симптомите.

Препоръчителната перорална доза е 20 mg пантопразол дневно.

Специални популации



Деца под 12 години

Пантопразол 20 mg таблетки не се препоръчва за употреба при деца под 12-годишна възраст, поради недостатъчно данни по отношение на безопасността и ефикасността в тази възрастова група.

Увредена чернодробна функция

При пациенти с тежко увредена чернодробна функция не трябва да се превишава дневна доза от 20 mg пантопразол (вж. точка 4.4).

Увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция не е необходимо адаптиране на дозата.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Увредена чернодробна функция

При пациенти с тежко увредена чернодробна функция и особено такива на продължително лечение, в хода на терапията с пантопразол трябва да се провежда контрол на чернодробните ензими. При увеличаване на стойностите на чернодробните ензими, лечението трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.2).

При наличие на предупредителни симптоми

При наличие на какъвто и да е предупредителен симптом (например значителна загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза, анемия или мелена) и при суспектна или доказана язва на стомаха, трябва да се изключи злокачествен процес, тъй като лечението с пантопразол може да маскира симптомите и да забави поставянето на точна диагноза.

При персистиране на симптомите въпреки адекватното лечение, трябва да се обмисли необходимостта от допълнителни изследвания.

Едновременно приложение с атазанавир

Едновременно приложение на атазанавир с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа е доказано необходима, се препоръчва внимателно клинично наблюдение (например вирусен товар) при комбиниране, с повишаване на дозата атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир. Дозата на пантопразол от 20 mg дневно не трябва да бъде превишавана.

Стомашно-чревни инфекции причинени от бактерии

Както при всички инхибитори на протонната помпа (ИПП), може да се очаква че пантопразол повишава броя на бактериите нормално намиращи се в горните отдели на стомашно-чревния тракт. Лечението с пантопразол може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии като *Salmonella* и *Campylobacter*.

Влияние върху абсорбцията на витамин В₁₂

Както всички блокиращи киселинната продукция лекарствени продукти, пантопразол може да намали степента на абсорбция на витамин В₁₂ (цианкобаламин), вследствие на хило- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти на продължителна терапия с



намалени депа или с рискови фактори за понижена абсорбция на витамин В₁₂ или да се контролират съответните клинични симптоми.

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за продължителен период от време (>1 година) може да повишат в умерена степен риска от фрактури на бедрената кост, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационните проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа може да повишат общия риск от фрактури с 10-40%. В някои от случаите това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да бъдат лекувани съобразно актуалните клинични ръководства и да приемат адекватни дози витамин D и калций.

Хипомагнезиемия

При пациенти на лечение с ИПП като пантопразол в продължение на поне три месеца, а в повечето случаи една година е докладвана тежка хипомагнезиемия. Може да бъдат наблюдавани тежки прояви на хипомагнезиемия като отпадналост, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, които може да започнат дискретно и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се е подобрила след заместително лечение с магнезий и спиране на ИПП.

За пациенти, при които се очаква продължително лечение или такива на лечение с ИПП заедно с дигоксин или други лекарства, които може да доведат до хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да обсъдят определяне нивото на магнезий преди започване на лечението с ИПП, както и периодично в хода на лечението.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на пантопразол върху абсорбцията на други лекарствени продукти

Поради дълбокото и продължително инхибиране на стомашната киселинна секреция, пантопразол може да намали абсорбцията на лекарства, чиято бионаличност е зависима от стомашното рН, например азолови антимиотици като кетоназол, итраконазол, позаконазол и други лекарства като ерлотиниб.

Продукти за лечение на HIV инфекция (атазанавир)

Приложението на атазанавир и други продукти за лечение на HIV инфекция, чиято абсорбция е рН-зависима, заедно с инхибитори на протонната помпа, може да доведе до съществено намаляване на бионаличността на тези продукти за HIV инфекция и да повлияе ефикасността им. Затова едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Кумаринови антикоагуланти (фенпрокумон или варфарин)

Въпреки че при едновременно приложение на фенпрокумон или варфарин в клинични фармакокинетични изпитвания не са били наблюдавани взаимодействия, при постмаркетингово наблюдение са били получени съобщения за някои изолирани случаи на промени в INR при съпътстващо лечение. Затова при пациенти лекувани с кумаринови антикоагуланти (например фенпрокумон или варфарин) се препоръчва мониториране на протромбиновото време/INR след започване, спиране или при нередовна употреба на пантопразол.

Други изпитвания за взаимодействие

Пантопразол се метаболизира в голяма степен в черния дроб посредством цитохром P450 ензимната система. Основният метаболитен път е деметилация от CYP2C19, а други метаболитни пътища включват оксидация от CYP3A4.



Изпитвания за взаимодействие с лекарства като карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и перорални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и етинил естрадиол, които също се метаболизират по този начин, не са разкрили клинично значими взаимодействия.

Резултатите от редица изпитвания за взаимодействия са показали, че пантопразол не притежава ефект върху метаболизма на активни вещества, метаболизирани от CYP1A2 (като кофеин, теофилин), CYP2C9 (като пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (като метопролол), CYP2E1 (като етанол) или не интерферира със свързаната с р-гликопротеин абсорбция на дигоксин.

Не са били установени взаимодействия при съпътстващо приложение на антиациди.

Освен това са били проведени изпитвания за взаимодействие при едновременно приложение на пантопразол и някои антибиотици (кларитромицин, метронидазол, амоксицилин). Не са били установени клинично значими взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на пантопразол при бременни жени. Изпитванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Пантопразол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите на категорична необходимост.

Кърмене

Изпитванията при животни са показали екскреция на пантопразол в кърмата. Няма съобщения за екскреция в кърмата при хора. Решение дали кърменето да продължи/спре или да се продължи/прекрати терапията с пантопразол, трябва да се вземе като се има предвид ползата от кърменето за детето и ефекта от терапията с пантопразол за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Може да се появят нежелани лекарствени реакции като замаяност и зрителни нарушения (вж. точка 4.8). При появата им пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Поява на нежелани лекарствени реакции може да се очаква при приблизително 5% от пациентите. Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария и главоболие, наблюдавани при приблизително 1% от пациентите.

Таблицата по-долу описва нежеланите лекарствени реакции съобщавани при приложение на пантопразол, като са класифицирани съобразно честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота: оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни

Нежеланите реакции получени от постмаркетинговия опит не може да бъдат причислени към която и да е група по честота, поради което са споменати като "с неизвестна честота".



При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честота	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Системо-органи класове				
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения левкопения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (включително анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперлипидемии и увеличаване на липидите (триглицериди, холестерол); промени в телото		Хипонатриемия хипомагнезиемия [Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба (вж. точка)]
Психични нарушения	Нарушения на съня	Депресия (и всички форми влошаване на състоянието)	Дезориентация (и всички форми на влошаване на състоянието)	Халюцинации, обърканост (особено при предразположени пациенти, както и влошаване на симптомите при предшестваща им наличност)
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност			
Нарушения на окото		Зрителни нарушения/замъглено виждане		
Стомашно-чревни нарушения	Диария; гадене/повръщане, подуване на корема и газове, констипация; сухота в устата; коремна болка и дискомфорт			
Хепатобилиарни нарушения	Повишени стойности на чернодробните ензими (трансаминази; γ-ГТ)	Повишени стойности на билирубин		Хепатоцелуларно увреждане, жълтеница, хепатоцелуларна недостатъчност



Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Обрив/ екзантем/ ерупции; пруритус	Уртикария, ангиоедем		Синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell, еритема мултиформе, фоточувствителност
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Фрактура на бедрената кост, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)	Алтралгия, миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, изтощение физическо неразположение	Повишение на телесната температура, периферен оток		

4.9 Предозиране

Не са известни случаи на предозиране при хора.

Системната експозиция с дози до 240 mg приложени интравенозно за 2 минути е била понесена добре. Тъй като пантопразол се свързва с плазмените протеини в голяма степен, не подлежи на диализа.

При предозиране с клинични прояви на интоксикация, освен симптоматичната и поддържаща терапия, не може да се препоръчат специфични терапевтични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

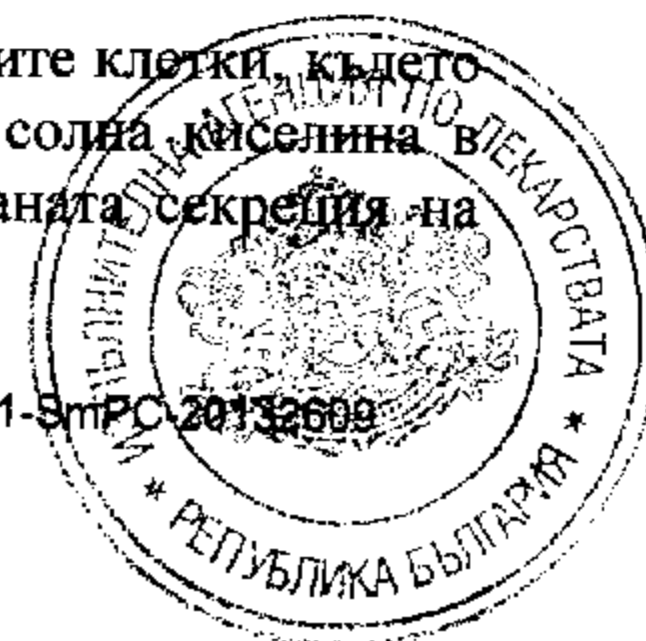
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на протонната помпа
АТС код: A02BC02

Механизъм на действие

Пантопразол е субституиран бензимидазол, който инхибира секрецията на солна киселина в стомаха като блокира специфично протонните помпи на париеталните клетки.

Пантопразол преминава в активната си форма в киселата среда на париеталните клетки, където инхибира ензима H⁺, K⁺-АТФаза, т.е. крайния етап в производството на солна киселина в стомаха. Инхибирането е дозозависимо и повлиява базалната и стимулираната секреция на



киселина. При повечето пациенти симптомите изчезват в рамките на 2 седмици. Както и при останалите инхибитори на протонната помпа и H₂ рецепторните инхибитори, лечението с пантопразол понижава киселинността в стомаха и по този начин повишава относително гастрин в намалената киселинност. Увеличаването на гастрин е обратимо. Тъй като пантопразол се свързва с ензима в дистално разположените клетъчни рецептори, той е в състояние да инхибира секрецията на солна киселина независимо от наличието на стимул от други вещества (ацетилхолин, хистамин, гастрин). Ефектът е същия, независимо от начина на приложение (перорално или интравенозно).

Под въздействието на пантопразол, стойностите на гастрин на гладно се повишават. При краткосрочна употреба в повечето случаи те не надвишават горната граница на нормата. При продължително приложение, нивата на гастрин в повечето случаи се удвояват. Много голямо повишение обаче се получава само в единични случаи. Като резултат, при дълго продължаващо лечение рядко се наблюдава леко до умерено повишаване на броя на ендокринните клетки в стомаха (от леко до аденоидна хиперплазия). Все пак, при досега проведените клинични изпитвания при хора (вж. точка 5.3), не е било наблюдавано образуване на карциномни прекурсори (атипична хиперплазия), или стомашни карциноми по подобие на експериментите при животни (вж. точка 5.3).

Съобразно резултатите от изпитванията при животни, влиянието на продължаващото повече от 1 година лечение с пантопразол върху ендокринните показатели на щитовидната жлеза, не може да бъде изключено напълно.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пантопразол се абсорбира бързо, като максималната плазмена концентрация се постига дори и след еднократна перорална доза от 20 mg. Средно около 2,0 – 2,5 часа след приложението се достига максимална плазмена концентрация от около 1-1,5 µg/ml и тези стойности остават постоянни и след многократно приложение.

Фармакокинетиката не варира след еднократно или многократно приложение. Плазмената кинетика на пантопразол е линейна в дозовия интервал от 10 до 80 mg както при перорално, така и при интравенозно приложение.

Установено е, че абсолютната бионаличност от таблетките е била около 77%. Едновременен прием с храна не оказва влияние върху AUC, максималната серумна концентрация и бионаличността. При едновременно приемане с храна ще се повиши само вариабилността в *Lag-time*.

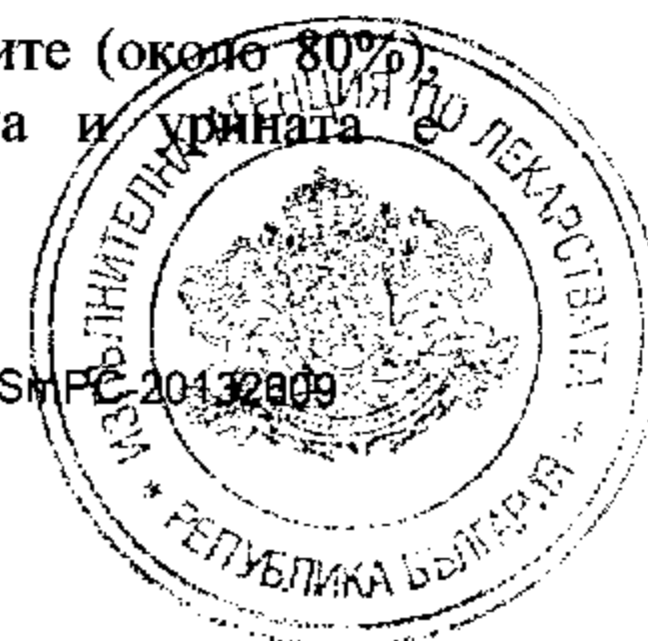
Разпределение

Пантопразол се свързва с плазмените протеини в 98%. Обемът на разпределение е около 0,15 l/kg.

Елиминиране

Активното вещество се метаболизира предимно в черния дроб. Основният метаболитен път е деметилиране от CYP2C19 с последваща сулфатна конюгация; друг метаболитен път включва оксидация от CYP3A4. Терминалният полуживот е около 1 час, а клирънсът е около 0,1 l/h/kg. Известни са няколко случая на пациенти със забавено елиминиране. Поради специфичното свързване на пантопразол с протонните помпи в париеталните клетки, елиминационният полуживот не корелира с много по-голямата продължителност на действие (инхибиране на киселинната секреция).

Основният път на екскреция за метаболитите на пантопразол е през бъбреците (около 80%), останалата част се екскретира с фецеса. Главният метаболит в серума и урината е



дезметилпантопразол, който е свързан със сулфат. Полуживотът на главния метаболит (около 1,5 час) не е много по-дълъг от този на пантопразол.

Особености при пациенти/специални групи пациенти

Приблизително 3% от европейската популация не притежава функционално активния CYP2C19 ензим и се наричат "лоши метаболитатори". При тези хора метаболизмът на пантопразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След еднократна доза от 40 mg пантопразол, средната площ под кривата на плазмената концентрация-време е била приблизително 6 пъти по-голяма при лоши метаболитатори отколкото при хора, които имат функциониращ CYP2C19 (екстензивни метаболитатори). Медианната пикова плазмена концентрация е била повишена с около 60%. Този факт обаче няма отношение към дозировката на пантопразол.

Когато пантопразол се прилага на пациенти с бъбречно увреждане (включително пациенти на диализа), не се налага адаптиране на дозата. Както при здрави индивиди, полуживотът на пантопразол е кратък. Диализира се много малко количество от пантопразол. Въпреки че полуживотът на основния метаболит е леко удължен (2-3 часа), екскрецията е бърза и поради това не се наблюдава натрупване.

Макар че за пациентите с чернодробна цироза (класове А и В по *Child*) стойностите на полуживот са били увеличени между 3 и 6 часа, а AUC се е увеличила между 3 и 5 пъти, максималната серумна концентрация се увеличава леко, 1,3-кратно в сравнение със здрави индивиди.

Лекото увеличение на AUC и C_{max} при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади хора, също е било без клинично значение.

Деца

След прилагане на еднократна перорална доза пантопразол от 20 или 40 mg/kg телесно тегло, на деца на възраст между 5 и 16 години, AUC и C_{max} са били в границите, които съответстват на тези при възрастни.

След прилагане на еднократна интравенозна доза пантопразол от 0,8 или 1,6 mg/kg телесно тегло на деца на възраст между 2 – 16 години, не е била установена съществена връзка между клирънсът на пантопразол и възрастта или телесното тегло. AUC и обемът на разпределение са съответствали на данните получени при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

В едно двегодишно изпитване за канцерогенност проведено при плъхове, е било установено образуване на невроендокринни неоплазми. Освен това, в горната част на стомаха на плъхове са били намерени сквамозно-клетъчни папиломи. Механизмът водещ до образуване на стомашни карциноиди от субституирани бензимидазоли е бил внимателно проучен и позволява да се направи заключението, че това е вторична реакция на значително повишените серумни нива на гастрин, които се наблюдават при плъхове по време на хронично високодозово лечение.

В двегодишно изпитване при гризачи е бил наблюдаван повишен брой на чернодробните тумори при плъхове и женски мишки, и е било обяснено с ускорения метаболизъм на пантопразол в черния дроб.



В групата плъхове, която е получавала най-висока доза (200 mg/kg) е била наблюдавана леко повишена честота на неопластичните промени в щитовидната жлеза. Честотата на тези неоплазми вероятно се дължи на провокирани от пантопразол промени в метаболизма на тироксина в черния дроб на плъховете. Тъй като терапевтичната доза при хора е ниска, не се очакват промени в щитовидната жлеза.

В изпитвания за репродуктивна токсичност проведени при животни в дози по-високи от 5 mg/kg телесно тегло, са били наблюдавани признаци и симптоми на лекостепенна фетотоксичност. Изпитванията не са дали доказателства за нарушен фертилитет или тератогенни ефекти. Преминаването през плацентарната бариера е било проучвано при плъхове и е било установено, че то се повишава с напредване на бременността. Като резултат от това, концентрацията на пантопразол се повишава бързо малко преди раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Динатриев фосфат, безводен

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Натриев нишестен гликолат

Филмово покритие

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1)

Триетил цитрат

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Алуминий/алуминиеви блистери: Да се съхранява под 30°C.

Бутилки от HDPE – Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

OPA-Al-PVC/алуминиеви блистери: опаковки от 7, 14, 15, 28, 30 таблетки.

Бутилки от HDPE с капачки от полипропилен защитени от деца и сушител, съдържащи 28 таблетки.



Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н. В. Гогол" № 15, ет 1
София 1124
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100609

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

01.10.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

