

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нолпаза 40 mg стомашно-устойчиви таблетки
Nolpaza 40 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 40 mg пантопразол (*pantoprazole*) (като пантопразол натриев сескихидрат (*pantoprazole sodium sesquihydrate*)).

Помощни вещества с известно действие:

- сорбитол: 36 mg/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка.

Светло кафеникаво-жълти, овални, леко двойноизпъкнали таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни и юноши на 12-години и по-големи

- Рефлукс езофагит.

Възрастни

- Ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в комбинация с подходяща антибиотична терапия при пациенти с асоциирани с *H. pylori* пептични язви;
- Стомашна и дуоденална язва;
- Синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния;

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши на 12 години и по-възрастни

Рефлукс езофагит

Една таблетка Нолпаза дневно. При индивидуални случаи дозата може да се удвои (увеличи до 2 таблетки Нолпаза дневно), обикновено, когато не е имало отговор към друго лечение. Обикновено лечението на рефлукс езофагит изисква 4-седмичен период. Ако това не е достатъчно, оздравяването обикновено се постига през следващите 4 седмици.

Възрастни

Ерадикация на *H. pylori* в комбинация с два подходящи антибиотика

При *H. pylori* позитивни пациенти със стомашни или дуоденални язви, трябва да се постигне премахване на бактериите чрез комбинирано лечение. Трябва да се следват местните ръководства (напр. националните ръководства) за бактериалната резистентност и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20 11063-5
Разрешение №	67133 19-11-2024
ВГ/МА/МР	/
Добавление №	/



правилното предписване и употреба на антибактериални агенти. В зависимост от устойчивостта на причинителя, може да бъдат препоръчани следните комбинации за ерадикация на *H. pylori*:

- а) два пъти дневно по една таблетка Нолпаза
+ два пъти дневно по 1 000 mg амоксицилин
+ два пъти дневно по 500 mg кларитромицин
- б) два пъти дневно по една таблетка Нолпаза
+ два пъти дневно по 400-500 mg метронидазол (или 500 mg тинидазол)
+ два пъти дневно по 250-500 mg кларитромицин
- в) два пъти дневно по една таблетка Нолпаза
+ два пъти дневно по 1 000 mg амоксицилин
+ два пъти дневно по 400-500 mg метронидазол (или 500 mg тинидазол)

При комбинирана терапия за ерадикация на инфекция с *H. pylori*, втората таблетка Нолпаза трябва да се приема 1 час преди вечеря. Комбинираната терапия се провежда обичайно 7 дни и може да се продължи допълнително 7 дни, до обща продължителност до две седмици. Ако за осигуряване излекуването на язвите е показано допълнително лечение с пантопразол, трябва да се следват дозовите препоръки за лечение на дуоденална и стомашна язва.

Ако комбинираната терапия не е възможна, напр. ако пациентът дава негативни тестове за *H. pylori*, се препоръчват следните дозови насоки за монотерапия с Нолпаза:

Лечение на стомашна язва

Една таблетка Нолпаза дневно. При отделни случаи дозата може да се удвои (повиши до 2 таблетки Нолпаза дневно), по-специално, когато не е имало отговор на друго лечение. Обичайно за лечение на стомашна язва се изисква 4-седмичен период. Ако това не е достатъчно, оздравяването обикновено се постига през следващите 4 седмици.

Лечение на дуоденална язва

Една таблетка Нолпаза дневно. При отделни случаи дозата може да се удвои (повиши до 2 таблетки Нолпаза), по-специално, когато не е имало отговор на друго лечение. Обичайно дуоденалната язва се излекува за 2 седмици. Ако 2-седмичният период на лечение не е достатъчен при почти всички случаи оздравяването се постига през следващите 2 седмици.

Синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния

За продължително приложение при пациенти със Синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния, трябва да се започне с дневна доза 80 mg (2 таблетки Нолпаза 40 mg). В следствие дозата трябва да титрира, да се повиши или намали в зависимост от измерването на секрецията на стомашната киселинна. При доза над 80 mg дневно, дневната доза трябва да се раздели на два приема. Временното повишаване на дозата над 160 mg пантопразол е възможно, но не трябва да се прилага по-дълго от необходимото за адекватен контрол на киселинната секреция.

Продължителността на лечението на Синдрома на Zollinger-Ellison и другите патологични хиперсекреторни състояния не е ограничена и трябва да се адаптира съгласно клиничните условия.

Специални групи

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се превишава дневната доза от



20 mg пантопразол (1 таблетка от 20 mg пантопразол). Нолпаза не трябва да се използва за комбинирано лечение за премахване на *H. pylori* при пациенти с умерена и тежка чернодробна дисфункция, тъй като понастоящем няма налични данни за ефикасността и безопасността на Нолпаза таблетки при комбинирано лечение при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция. Нолпаза не трябва да се използва за комбинирано лечение за премахване на *H. pylori* при пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като понастоящем няма налични данни за ефикасността и безопасността на Нолпаза при комбинирано лечение при тези пациенти.

Педиатрична популация

Деца под 12-годишна възраст

Нолпаза не се препоръчва за употреба при деца под 12-годишна възраст поради ограничените данни за приложението му при тази възрастова група.

Начин на приложение

Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят, и трябва да се поглъщат цели, 1 час преди хранене с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоли, сорбитол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и специални препоръки при употреба

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва редовно да се следят чернодробните ензими по време на лечението с пантопразол, особено при продължителна терапия. В случай на повишаване на чернодробните ензими лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.2).

Комбинирано лечение

При комбинирано лечение трябва да се съблюдават кратките характеристики на продукта на съответните лекарствени продукти.

Злокачествени заболявания на стомаха

Симптоматичният отговор на пантопразол може да прикрие симптомите при злокачествени заболявания на стомаха и може да забави диагнозата.

При наличие на някой алармиращ симптом (напр. значителна нежелана загуба на телесно тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза, анемия или мелена) и когато има подозирана или налична стомашна язва, трябва да се изключи наличието на малигнено заболяване.

Трябва да се обсъдят допълнителни изследвания, ако симптомите персистират, независимо от адекватното лечение.

Едновременно приложение с HIV протеазни инхибитори

Не се препоръчва едновременно приложение на пантопразол с HIV протеазни инхибитори, при които абсорбцията зависи от нивото на киселинност на вътрестомашното рН, като атазанавир, поради значителното намаляване на тяхната бионаличност (вж. точка 4.5).

Въздействие върху абсорбцията на витамин B12

При пациенти със синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния, изискващи продължително лечение, пантопразол, като всички блокиращи секрецията на стомашна киселина лекарства, може да намали резорбцията на витамин B12 (цианкобалмин) поради хипо-или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид, при пациенти с намалени телесни запаси или рискови фактори за понижена абсорбция на витамин B12 при



продължителна терапия или ако се наблюдават съответните клинични симптоми.

Продължително лечение

При продължително лечение, особено при продължителност повече от 1 година, пациентите трябва да се наблюдават редовно.

Гастроинтестинални инфекции, предизвикани от бактерии

Лечението с Нолпаза може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии, като *Salmonella* и *Campylobacter*, и *C. difficile*.

Хипомагнеземия

При пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП), като пантопразол, в продължение на най-малко три месеца, а в повечето случаи и на една година, има рядко съобщения за тежка хипомагнеземия. Сериозни прояви на хипомагнеземия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, могат да се проявят, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. Хипомагнеземията може да доведе до хипокалциемия и/или хипокалиемия (вж. точка 4.8). При повечето засегнати пациенти хипомагнеземията (и свързаната с хипомагнеземия хипокалциемия и/или хипокалиемия) преминава след прием на магнезиеви добавки и прекратяване на лечението с ИПП.

При пациенти, за които се очаква, че ще бъдат на продължителна терапия, или които приемат ИПП с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнеземия (напр. диуретици), е необходимо медицинските специалисти да вземат под внимание измерването на магнезиевите нива преди започване на лечението с ИПП, както и периодично по време на терапията.

Фрактури на костите

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози продължително време (над 1 година) може слабо да повишат риска от фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб, преобладаващи при пациенти в напреднала възраст или в присъствието на други рискови фактори. Подробни изследвания, показват, че инхибиторите на протонната помпа, могат да повишат общият риск от фрактури с 10-40%. Част от това повишаване може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти, рискови за остеопороза, трябва да получат, според съвременните клинични насоки, адекватен прием на витамин Д и калций.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, се съобщават във връзка с пантопразол с неизвестна честота (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, пантопразол трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Нолпаза. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Повлияване на лабораторните резултати

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Нолпаза трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното лечение,



измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Нолпаза съдържа сорбитол и натрий.

Това лекарство съдържа 36 mg сорбитол във всяка таблетка.

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти с рН зависима фармакокинетична абсорбция

Поради пълното и продължително инхибиране на секрецията на солна киселина, пантопразол може да намали в резорбцията на други лекарствени продукти при които стомашното рН е важен фактор за оралната бионаличност, напр. някои азотни противогъбични агенти, като кетоназол, итраконазол, посаконазол и други средства като ерлотиниб.

HIV протеазни инхибитори

Не се препоръчва едновременно приложение на пантопразол с HIV протеазни инхибитори, при които абсорбцията зависи от нивото на киселинност на вътрестомашното рН, като атазанавир, поради значителното намаляване на тяхната бионаличност (вж. точка 4.4).

Ако комбинацията от HIV протеазни инхибитори с инхибитор на протонната помпа се прецени за неизбежна, препоръчва се внимателно клинично проследяване (напр. вирусен товар). Не трябва да се превишава дозата на пантопразол от 20 mg на ден. Може да е необходимо да се коригира дозирането на HIV протеазните инхибитори.

Кумаринови антикоагуланти (фенпрокумон или варфарин)

Едновременното приложение на пантопразол с варфарин или фенпрокумон не оказва влияние върху фармакокинетиката на варфарин, фенпрокумон или INR. Въпреки това, има съобщения за повишено INR и протромбиново време при пациенти, получаващи PPI и варфарин или фенпрокумон едновременно. Увеличаването на INR и протромбиновото време може да доведе до необичайно кървене и дори до смърт. Пациентите, лекувани с пантопразол и варфарин или фенпрокумон, може да се налага да бъдат наблюдавани за увеличаване на INR и протромбиново време.

Метотрексат

Наблюдавано е, че едновременната употреба на високи дози метотрексат (напр. 300 mg) и инхибитори на протонната помпа, повишава нивата на метотрексат при някои пациенти. Поради това, при състояния, при които е необходимо приложение на високи дози метотрексат, например при ракови заболявания и псориазис, трябва да се обмисли временно прекратяване на терапията с пантопразол.

Други проучвания на взаимодействията

Пантопразол се метаболизира предимно в черния дроб чрез ензимната система цитохром P450. Главният метаболитен път е деметилиране чрез CYP2C19, а другите метаболитни пътища включват оксидиране чрез CYP3A4.

Проучванията за взаимодействия с лекарства, също метаболизиращи се по тези пътища, като карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и орални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и етинилестрадиол, не са показали клинично значими взаимодействия.



Не може да се изключи взаимодействието на пантопразол с други лекарствени продукти или съединения, които се метаболизират при използване на същата ензимна система.

Резултатите от проучванията за обхвата на взаимодействие показват, че пантопразол не повлиява метаболизма на активните вещества, метаболизиращи се чрез CYP1A2 (като кафеин, теофилин), CYP2C9 (като пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (като метопролол), CYP2E1 (като етанол) и не се намесва в свързаната с р-гликопротеин абсорбция на дигоксин.

Не е имало взаимодействия при съвместно приложение с антиацидни продукти.

Провеждани са също проучвания на взаимодействието при прилагане на пантопразол едновременно със съответните антибиотици (кларитромицин, метронидазол, амоксицилин). Не са били открити клинично значими взаимодействия.

Лекарствени продукти, които инхибират или индуцират CYP2C19:

Инхибиторите на CYP2C19, като флувоксамин, могат да увеличат системната експозиция на пантопразол. Може да се обмисли намаляване на дозата при пациенти, лекувани дълго време с високи дози пантопразол или такива с чернодробно увреждане.

Ензимните индуктори, повлияващи CYP2C19 и CYP3A4, като рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), могат да намалят плазмените концентрации на инхибиторите на протонната помпа, които се метаболизират чрез тези ензимни системи.

Взаимодействия лекарство-лабораторно изследване

Има съобщения за фалшиво положителни резултати при някои скринингови изследвания на урина за тетраhydroканабинол (THC) при пациенти, приемащи пантопразол. Трябва да се обмисли алтернативен потвърждаващ метод за проверка на положителните резултати.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Средно количество от данни върху бременни жени (между 300-1 000 резултати от бременност) не показват малформация или фето/неонатална токсичност на пантопразол.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, е за предпочитане да се избягва използването на Нолпаза по време на бременност.

Кърмене

Проучванията при животни са показали екскреция на пантопразол в млякото. Няма достатъчно информация за екскрецията на пантопразол в кърмата, но е докладвана е екскреция в кърмата. Рискът при новородени и деца не може да бъде изключен. Поради това решението дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/ въздържа лечението с Нолпаза трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Нолпаза за майката.

Фертилитет

Няма данни за нарушение на фертилитета след прилагане на пантопразол в проучвания върху животни (вж. Точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пантопразол няма никакво или незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Може да настъпят нежелани лекарствени реакции като замаяване и зрителни нарушения (вж. точка 4.8). Ако са засегнати, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Приблизително 5% могат да очакват да получат нежелани лекарствени реакции (НЛР).

В следващата таблица нежеланите лекарствени реакции, докладвани при употребата на пантопразол, са оценени чрез следната класификация за честота:

- Много чести ($\geq 1/10$);
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$);
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$);
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$);
- Много редки ($<1/10\ 000$),
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

За всички нежелани реакции, докладвани през пост маркетинговото наблюдение, не е възможно да се определи честотата на нежеланите реакции, поради което те са посочени „с неизвестна честота“.

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

Табличен вид на нежеланите реакции

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции при приложението на пантопразол при клинични проучвания и пост-маркетингово наблюдение

Честота Система Органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Агранулоцитоза	Тромбоцитопения Левкопения, Панцитопения	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност (вкл.анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушения на метаболизма и храненето			Хиперлипидемии и повишаване на липидите (триглицериди, холестерол); Промени в теглото		Хипонатриемия, Хипомагниемия (вж. точка 4.4) Хипокалциемия ¹ ,Хипокалиемия ¹
Психични нарушения		Нарушения на съня	Депресия (и усложнения)	Дезориентация (и усложнения)	Халюцинации; Объркване (особено при предпозолон) Желудъчните пептиди макто и вълноста



					състоянието на тези симптоми в случай на предварително съществуване)
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване	Нарушения на вкуса		Парестезия
Нарушения на очите			Нарушения на зрението/замъглено зрение		
Стомашно-чревни нарушения	Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)	Диария; Гадене/повръщане; Подуване на корема и балониране; Запек; Сухота в устата; Коремна болка и дискомфорт			Микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на чернодробните ензими (трансаминази, γ -GT)	Повишаване на билирубин		Хепатоцелуларно увреждане; Жълтеница; Хепатоцелуларна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Обрив/екзантема/ерупция; Сърбеж	Уртикария; Ангиоедем		Синдром на Stevens-Johnson ; Синдром на Lyell (TEN); Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS); Еритема мултиформе; Фоточувствителност; Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и		Фрактура на бедро, китка, гръбначен стълб (вж.	Артралгия; Миалгия		



соединителната тъкан		точка 4.4)			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Тубуло-интерстициален нефрит (ТИН) (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението		Астения, умора и неразположение	Повишаване на телесната температура; Периферен оток		

1 Хипокалциемия и/или хипокалиемия могат да бъдат свързани с появата на хипомагниемия (вж. точка 4.4)

2 Мускулни спазми като последица от електролитен дисбаланс

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Не са известни симптоми на предозиране при хора.

Системна експозиция с до 240 mg прилагани венозно в продължение на 2 min и са понасяни добре.

Лечение

Тъй като пантопразол се свързва екстензивно с протеините, той не се диализира лесно.

При случай на предозиране с клинични данни за интоксикация, освен симптоматично и поддържащо лечение, не може да се дадат специфични терапевтични препоръки.

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 чрез специфична блокада на протонната помпа на париеталните клетки.



Пантопразол се конвертира в неговата активна форма в киселата среда на париеталните клетки, където инхибира ензимите H^+ , K^+ -АТФаза, т. е. крайния стадий от продукцията на солна киселина в стомаха. Инхибирането е дозозависимо и засяга както базалната, така и стимулираната киселинна секреция. При повечето пациенти премахването на симптомите на рефлукса се постига за 2 седмици. Както другите протонни инхибитори и H_2 рецепторни инхибитори, лечението с пантопразол редуцира киселинността в стомаха и по този начин повишава нивото на гастрин, пропорционално на редуцията на киселинността. Повишаването на нивото на гастрин е обратимо. Тъй като пантопразол се свързва с ензимите дистално от рецепторното ниво, той може да инхибира секрецията на солна киселина, независимо от стимулирането ѝ от други субстанции (ацетилхолин, хистамин, гастрин). Ефектът е същият, независимо дали активното вещество се прилага перорално или интравенозно.

Нивата на гастрин на гладно се повишават от пантопразол. При краткосрочен прием при повечето случаи те не надхвърлят горната граница на нормата. При продължително лечение нивата на гастрин се удвояват при повечето случаи. Експресивно нарастване настъпва при изолирани случаи. Като резултат при продължително лечение при малка част от случаите се наблюдава леко до средно повишаване на броя на специфичните ендокринни (ECL) клетки в стомаха (обикновена до аденоматоидна хиперплазия). Все пак, съгласно проучванията проведени до момента, формирането на канцерогенни прекурсори (атипична хиперплазия) или стомашни канцерози, каквито са били открити при опитите с животни (вж. точка 5.3), не са наблюдавани при хора.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Предвид данните от проучванията при животни при продължително лечение с пантопразол повече от една година не може напълно да се изключи възможността за повлияване на параметрите на функцията на щитовидната жлеза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пантопразол се резорбира бързо, като максимални плазмени концентрации се достигат дори след еднократна перорална доза от 40 mg. Средно за около 2,5 h се достигат максимални плазмени концентрации от около 2 - 3 $\mu\text{g/ml}$, като тези стойности се запазват постоянни след многократно прилагане. Фармакокинетиката не варира след еднократно и повторно приложение. В дозовия диапазон от 10 до 80 mg, плазмената кинетика на пантопразол е линеарна, след перорално и интравенозно приложение.

Абсолютната бионаличност на таблетната форма е около 77%. Съвместният прием на храна не повлиява AUC, максималните плазмени концентрации и респективно бионаличността. Единствено продължителността на lag-фазата може да бъде увеличена при съвместно приемане с храна.

Разпределение

Свързването на пантопразол със серумните протеини е около 98%. Обемът на разпределение е от около 0,15 l/kg.

Биотрансформация

Субстанцията почти напълно се метаболизира в черния дроб. Главният метаболит е 5-деметирането чрез CYP2C19 с последваща сулфатна конюгация, друг метаболит е



включва оксидиране чрез CYP3A4.

Елиминиране

Терминалният полуживот е около 1 час и клирънсът около 0,1 l/h/kg. Установени са няколко субекта със забавено елиминиране. Поради специфичното свързване на пантопразол с протонните помпи на париеталните клетки, елиминационният полуживот не корелира с много по-дългата продължителност на действие (инхибиране на киселинната секреция).

Бъбречното елиминиране е основният път на екскреция на метаболитите на пантопразол (около 80%), останалата част се екскретира с изпражненията. Основният метаболит, установен, както в серума, така и в урината, е дезметилпантопразол, който е сулфатно конюгиран. Времето на полуживот на основния метаболит (около 1,5 h) не е много по-продължителен от този на пантопразол.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се изисква намаляване на дозата, когато пантопразол се прилага при пациенти с ограничена бъбречна функция (вкл. пациенти на хемодиализа). При тези пациенти, подобно на здравите пациенти, полуживотът на пантопразол е кратък. Само много малка част от пантопразол може да се диализира. Независимо, че полуживотът на основния метаболит е умерено удължен (2-3 h), екскрецията е все така бърза и не настъпва кумулация.

Чернодробно увреждане

Въпреки, че при пациенти с чернодробна цироза (клас А и В по Child) е установено удължаване на полуживотът до 7 и 9 h и увеличение с фактор 5-7 на стойността на AUC, наблюдаваните максимални плазмени концентрации са само 1,5 пъти по-високи от тези при здрави индивиди.

Старческа възраст

Лекото увеличение на AUC и C_{max} , установено при доброволци в старческа възраст, в сравнение с по-младите участници, също така не е от клинично значение.

Слаби метаболизатори

Приблизително при 3% от европейската популация липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболизатори. При тези индивиди метаболизмът на пантопразол вероятно се катализира от CYP3A4. След приложена еднократна доза от 40 mg пантопразол, средната повърхност под кривата за плазмена концентрация-време е била 6 пъти по-голяма при слабите метаболизатори в сравнение с индивиди с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средната максимална плазмена концентрация е била повишена с около 60%. Тези факти нямат отношение към дозирането на пантопразол.

Педиатрична популация

След прилагането на единична перорална доза от 20 до 40 mg пантопразол на деца на възраст от 5-16 години AUC и C_{max} са били в диапазон, съответстващ на нивото при възрастни. След прилагането на единична i.v. доза от 0,8 или 1,6 mg/kg пантопразол на деца на възраст 2-16 години не е установена значителна асоциация между клирънсана пантопразол и възрастта и теглото. AUC и обемът на разпределение са били в съответствие с данните при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност, не показват особено висок риск за хора.

При двегодишните проучвания за канцерогенеза при плъхове са били открити невроендокринни неоплазми. В допълнение, сквамозноклетъчни папиломи са били открити при плъхове при едно проучване. Механизмът, водещ до формиране на стомашни карциноиди от



субституираните бензимидазоли, е бил внимателно проучен и позволява извода, че това е вторична реакция на силно повишените серумни нива на гастрин, настъпващи при плъхове по време на хронично третиране с високи дози.

При двегодишните проучвания върху гризачи е установен увеличен брой на черnodоробни тумори при плъхове (само при едно проучване при плъхове) и женски мишки, което е интерпретирано като следствие на високата степен на метаболизъм на пантопразол в черния дроб.

Слабо увеличение на честотата на неопластичните изменения на щитовидната жлеза е установено при групата плъхове, третирани с най-висока доза (200 mg/kg) в едно от двегодишните проучвания. Наличието на тези новообразувания е свързано с предизвиканите от пантопразол промени в катаболизма на тироксина в черния дроб на плъха. Тъй като при човека дозата е ниска, не се очакват нежелани реакции от страна на щитовидната жлеза.

В пери-постнатално проучване за репродукция на плъх, предназначено да оцени развитието на костите, се наблюдават признаци на токсичност за потомството (смъртност, по-ниско средно телесно тегло, по-ниско средно увеличение на телесното тегло и намален костен растеж) при експозиции (Stax) приблизително 2 пъти от клиничната експозиция при хора. До края на фазата на възстановяване, костните параметри са сходни в различните групи и телесното тегло също има тенденция към обратимост след период на възстановяване без лекарството. Повишената смъртност се съобщава само при преждевременно отбити бозаещи плъхове (на възраст до 21 дни), която се оценява като съответстваща на кърмачета на възраст до 2 години. Значението на тази находка за педиатричната популация е неясно. Предишно пери-постнатално проучване при плъхове при малко по-ниски дози не установи нежелани ефекти при 3 mg/kg в сравнение с ниска доза от 5 mg/kg в това проучване. Проведените изследвания не откриват доказателства за увреждане на фертилитета или тератогенни ефекти.

Проникването през плацентата е проучено при плъхове и е установено, че се увеличава с напредване на бременността. В резултат на това концентрацията на пантопразол в плода се увеличава непосредствено преди раждането.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол
Кросповидон (тип А, тип В)
Натриев карбонат
Сорбитол (Е420)
Калциев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза
Повидон (К25)
Титанов диоксид (Е171)
Железен оксид, жълт (Е172)
Пропилен гликол
Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат
Натриев лаурилсулфат
Полисорбат 80
Макрогол 6000
Талк

6.2 Несъвместимости



Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

HDPE контейнер:

След първото отваряне на контейнера, продуктът трябва да се използва в срок от 3 месеца.

6.4 Специални условия за съхранение

Блистерна опаковка: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Контейнер: Контейнерът да се съхранява плътно затворен, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (OPA/Алуминий/PVC филм и алуминиево фолио) в картонена кутия. Големина на опаковките 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 или 140 стомашно-устойчиви таблетки.

HDPE контейнерите са със сушител силикагел и са затворени със защитена от отваряне PP запушалка на винт.

Големина на опаковката 250 стомашно-устойчиви таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

7. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20110635

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

Дата на първото разрешение за употреба: 26.10.2011

Дата на последно подновяване: 24.04.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17 Октомври 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна



Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

