

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20100654  
BG/MA/MA-79079

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пантул 40 mg стомашно-устойчиви таблетки  
Pantul 40 mg gastro-resistant tablets

13-12-2019

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 40 mg пантопразол (*pantoprazole*), еквивалентни на 45,1 mg пантопразол натрий сескихидрат (*pantoprazole sodiumsesquihydrate*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 76,85 mg малтитол, 0,69 mg лецитин (екстракт от соево масло) и 3,4 mg натрий (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Жълти, овални таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

*Възрастни и юноши над 12 годишна възраст*

- Рефлуксен езофагит

*Възрастни*

- Комбинирано лечение с два подходящи антибиотика за ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) при пациенти с язви, свързани с *H. pylori*.
- Язви на стомаха и дванадесетопръстника.
- Синдром на Zollinger-Ellison и други нарушения, свързани с патологична стомашно-киселинна хиперсекреция.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Възрастни и юноши на 12 години и повече*

##### **Рефлуксен езофагит**

Една таблетка Пантул 40 mg дневно. В отделни случаи, особено при пациенти, при които досега провежданото лечение не е дало резултат, дозата може да се удвои (увеличаване до две таблетки Пантул 40 mg на ден). Обикновено за лечение на рефлуксен езофагит са необходими 4 седмици. Ако този период не е достатъчен, обикновено се постига излекуване след още 4-седмичен терапевтичен курс.



### Възрастни

#### Ерадикация на *H. Pylori* в комбинация с два подходящи антибиотика

При пациенти положителни за *H. pylori* със стомашни или дуоденални язви трябва да се търси ерадикация на инфекцията с комбинирано лечение. Трябва да се имат предвид официалните местни ръководни указания (напр. национални указания) за бактериална резистентност, правилна употреба и предписване на антибиотици. За ерадикация на *Helicobacter pylori*, имайки предвид вида резистентност, биха могли да се препоръчат следните комбинации:

- a) два пъти дневно по една таблетка Пантул 40 mg  
+ 1000 mg амоксицилин два пъти дневно  
+ 500 mg кларитромицин два пъти дневно
- b) два пъти дневно по една таблетка Пантул 40 mg  
+ 400 - 500 mg метронидазол (или 500 mg тинидазол) два пъти дневно  
+ 250 - 500 mg кларитромицин два пъти дневно
- c) два пъти дневно по една таблетка Пантул 40 mg  
+ 1000 mg амоксицилин два пъти дневно  
+ 400-500 mg метронидазол (или 500 mg тинидазол) два пъти дневно

При провеждането на комбинирано лечение за ерадикация на инфекция с *H. Pylori*, втората таблетка Пантул 40 mg трябва да се приема 1 час преди вечеря. По принцип, комбинираното лечение се провежда в продължение на 7 дни и може да бъде удължено с още 7 дни до обща продължителност от две седмици. За сигурно оздравяване на язвите е показано продължаване на лечението с пантопразол, като се има предвид препоръчаната при дуоденални и стомашни язви дозировка.

В случай, че няма показания за провеждане на комбинирано лечение, напр. проведените изследвания за инфекция с *H. Pylori* са негативни, са валидни следните указания за провеждане на монотерапия с Пантул 40 mg:

#### Лечение на стомашна язва

Една таблетка Пантул 40 mg дневно. В отделни случаи, особено при пациенти, при които провежданото до този момент друго медикаментозно лечение не е дало резултат, дозата може да се удвои (т.е. увеличаване до две таблетки Пантул 40 mg дневно). Обикновено лечението на стомашните язви изисква 4-седмичен период на лечение. В случай, че това не е достатъчно, обикновено се постига излекуване след още 4 седмици.

#### Лечение на дуоденална язва

Една таблетка Пантул 40 mg дневно. В отделни случаи, особено при пациенти, при които провежданото до този момент друго медикаментозно лечение не е дало резултат, дозата може да се удвои (увеличаване до две таблетки Пантул 40 mg дневно). Обикновено лечението на дуоденална язва изисква 2-седмичен период на лечение. В случай, че двуседмичният период на лечение не е достатъчен, обикновено при почти всички случаи се постига излекуване след още 2 седмици.

#### Синдром на Zollinger-Ellison и други нарушения, свързани с патологична стомашно-киселинна хиперсекреция

За продължително лечение на синдром на Zollinger-Ellison и други нарушения, свързани с патологична стомашно-киселинна хиперсекреция, се препоръчва започване на лечение с 80 mg (две таблетки Пантул 40 mg) дневно. След това дозата може да се титрира индивидуално въз основа на резултатите от определянето на стомашната киселинна секреция. Дневни дози над 80 mg трябва да се разделят и да се приемат два пъти дневно. Възможно е временно повишаване на дозата над 160 mg пантопразол, но то не трябва да се прилага дълго отколкото е необходимо за адекватен контрол на киселинната секреция.



Продължителността на лечение при синдром на Zollinger-Ellison и други нарушения свързани с патологична стомашно-киселинна хиперсекреция не е ограничена и трябва да се адаптира в съответствие с клиничните нужди.

#### *Специални популации*

##### *Деца под 12 годишна възраст*

Не се препоръчва прилагане на Пантул 40 mg при деца под 12 годишна възраст поради ограничените данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група.

##### *Пациенти с увредена чернодробна функция*

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се превишава дневна доза от 20 mg пантопразол (1 таблетка от 20 mg пантопразол). Пантул 40 mg не трябва да се използва за комбинирано лечение с оглед ерадикация на *H. Pylori* при болни с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция, тъй като засега няма данни за ефикасността и безопасността от използване на Пантул 40 mg в комбинирана терапия при такива пациенти (вж. точка 4.4).

##### *Пациенти с увредена бъбречна функция*

При болни с увредена бъбречна функция не е необходимо адаптиране на дозата. Пантул 40 mg не трябва да се използва за комбинирано лечение с оглед ерадикация на *H. Pylori* при болни с увреждане на бъбречната функция, тъй като засега няма данни за ефикасността и безопасността от използване на Пантул 40 mg в комбинирана терапия при такива пациенти.

##### *Пациенти в старческа възраст*

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

#### Начин на приложение

Таблетките не трябва да се съдъвкват или счупват, и трябва да се приемат цели 1 час преди хранене с малко вода.

#### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоли, соя, фъстъци или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към някой от лекарствените продукти, включени в комбинираното лечение.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### *Увреждане на черния дроб*

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

##### *Комбинирано лечение*

При провеждане на комбинирано лечение, трябва да се спазват кратките характеристики на продуктите за съответните лекарствени продукти.

##### *Наличие на обезпокоителни симптоми*

При наличие на някакви обезпокоителни симптоми (напр. значителна неумишлена загуба на телесно тегло, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемеза, анемия или мелена) и при подозрения или наличие на стомашна язва, трябва да се изключи наличието на злокачествен процес, тъй като терапията с пантопразол може да облекчи симптомите на злокачествено заболяване и по този начин да се забави неговото диагностициране.

В случай, че симптомите персistirат, въпреки адекватното лечение, трябва да се има предвид провеждане на допълнителни изследвания.



#### *Едновременно приложение с атазанавир*

Не се препоръчва едновременно приложение на атазанавир с инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5). В случай, че комбинирането на атазанавир с инхибитори на протонната помпа е неизбежно, се препоръчва провеждане на стриктно медицинско наблюдение (напр. проследяване на вирусния титър) и повишаване дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир. Не трябва да се превишава дозата от 20 mg пантопризол дневно.

#### *Влияние върху абсорбцията на витамин В<sub>12</sub>*

При пациенти със синдром на Zollinger-Ellison или други нарушения, свързани с патологична стомашно-киселинна хиперсекреция, при които е необходимо провеждане на продължително лечение, пантопризол, както всички блокиращи киселинната секреция лекарствени продукти, може да намали абсорбцията на витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) в резултат на хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени резерви на витамин В<sub>12</sub> или при наличие на определени рискови фактори за малабсорбция на витамин В<sub>12</sub> при продължително лечение или при отбелязване на съответни клинични симптоми.

#### *Продължително лечение*

При продължително лечение, особено при надвишаване на периода от 1 година, пациентите трябва да се наблюдават редовно.

#### *Бактериални стомашно-чревни инфекции*

Може да се очаква, че пантопризол, както всичките инхибитори на протонната помпа (ИПП), може да повиши броя на бактериите, които нормално се откриват в горната част на стомашно-чревния тракт. Лечението с Пантул 40 mg може да доведе до известно повишаване на риска от стомашно-чревни инфекции, напр. причинени от *Salmonella*, *Campylobacter* и *C.difficile*.

#### *Хипомагнезиемия*

При прием на инхибитори на протонната помпа, като пантопризол, за период минимум от три месеца и в повечето случаи за период от 1 година, се съобщава за случаи на тежка хипомагнезиемия. Възможни са сериозни прояви на хипомагнезиемия като обща умора, контракции на скелетната мускулатура, делир, конвулсии, световъртеж и вентрикуларна аритмия, но те могат да започнат неусетно и да останат незабелязани. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и спиране на приема на инхибитора на протонната помпа.

За пациентите, за които се очаква да бъдат на продължителна терапия или които приемат инхибитори на протонната помпа и дигоксин, или лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (например диуретици), медицинските специалисти трябва да предвидят измерване на серумните нива на магнезия, преди започване на терапията и периодично по време на лечението с инхибитор на протонната помпа.

#### *Фрактури на костите*

Приемът на инхибитори на протонната помпа, особено във високи дози и за период повече от една година, може леко да увеличи риска от фрактури на бедрото, китката и гръбнака, особено при пациенти в старческа възраст или при пациенти, при които има рискови фактори за това. Обсервационните проучванията показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат цялостния риск от фрактури с 10-40%. Това увеличение до известна степен може да се дължи и на други рискови фактори. Пациенти, които имат риск от остеопороза трябва да бъдат третирани съгласно съвременните клинични ръководства и тези пациенти трябва да имат адекватен прием на витамин Д и калций.

#### *Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)*

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE, ако се появят лезии, особено в участъци на кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Пантул 40 mg. 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 Пантул 40 mg 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 определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

#### *Този лекарствен продукт съдържа малтилол.*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

*Този лекарствен продукт съдържа лецитин (екстракт от соево масло). Ако сте алергични към фъстъци или соя, не приемайте този лекарствен продукт.*

#### *Този лекарствен продукт съдържа натрий.*

Този лекарствен продукт съдържа в една таблетка по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий, поради което може да се приеме, че е “свободен от натрий”.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефект на пантопразол върху абсорбцията на други лекарствени продукти

Поради изразеното и продължително потискане на секрецията на солна киселина от стомаха, пантопразол може да намали абсорбцията на лекарствени продукти със зависима от стомашното рН бионаличност, напр. някои азолови противогъбични средства, като кетоназол, итраконазол, позаконазол и други лекарства като ерлотиниб.

### Лекарства за лечение на HIV-инфекции (атазанавир)

Едновременното приложение на атазанавир и други лекарства за лечение на HIV-инфекции, абсорбцията на които е рН зависима, с инхибитори на протонната помпа може да доведе до съществено намаляване на тяхната бионаличност и да окаже влияние върху тяхната ефикасност. По тази причина, не се препоръчва едновременно прилагане на инхибитори на протонната помпа с атазанавир (вж. точка 4.4).

### Кумаринови антикоагуланти (фенпрокумон или варфарин)

Въпреки че при клинични фармакокинетични проучвания, при едновременно приложение с фенпрокумон или варфарин, не са наблюдавани взаимодействия, при отделни случаи в пост-маркетинговия период се съобщава за промени в стойностите на Международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) при съпътстващо лечение. Поради това, при пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти (напр. фенпрокумон или варфарин), се препоръчва проследяване на протромбиновото време/INR след започване, прекратяване на лечението или при нередовна употреба на пантопразол.

### Метотрексат

Има съобщения, че едновременната употреба на високи дози метотрексат (напр. 300 mg) и инхибитори на протонната помпа повишава нивата на метотрексат при някои пациенти. Затова, при случаи, при които се прилага висока доза метотрексат, например рак и дисплазия, може да се помисли за временно прекратяване на приема на пантопразол.

### Други проучвания за взаимодействия



Пантопразол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез цитохром P450-ензимната система. Основният път на метаболизъм е деметилиране посредством CYP2C19, а другите пътища на метаболизъм включват окисление чрез CYP3A4.

При проведени проучвания по отношение на взаимодействията с други продукти, които се метаболизират по същите пътища, като карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и перорални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и етинил естрадиол, не са установени клинично значими взаимодействия.

Резултатите от редица проучвания по отношение на взаимодействието с други продукти показват, че пантопразол не повлиява метаболизма на активните вещества, метаболизирани чрез CYP1A2 (като кофеин, теофилин), CYP2C9 (като пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (като метопролол), CYP2E1 (като етанол) или не взаимодейства с р-гликопротеин свързаната абсорбция на дигоксин.

Не са установени взаимодействия с едновременно прилагани антиацидни средства.

Проведени са също така проучвания по отношение на взаимодействията при едновременно прилагане на пантопразол със съответните антибиотици (кларитромицин, метронидазол, амоксицилин). Не са установени клинично значими взаимодействия.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно данни от употреба на пантопразол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродукционна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Пантул 40 mg не трябва да се прилага по време на бременност, освен при категорична необходимост.

##### Кърмене

Проучванията при животни показват екскреция на пантопразол в майчиното мляко. Има съобщения за екскреция в кърмата при хора. По тази причина трябва да се прецени дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с Пантул 40 mg, след съпоставяне на ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Пантул 40 mg за майката.

##### Фертилитет

Няма данни за нарушения на фертилитета след приложение на пантопразол при проучвания върху животни (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможна е поява на нежелани реакции, като замайване или зрителни нарушения (вж. точка 4.8). При поява на подобни ефекти, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При около 5% от пациентите може да се очаква поява на нежелани лекарствени реакции (НЛР). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции включват диария и главоболие, като и двете възникват при около 1% от пациентите.

В таблицата по-долу са посочени нежеланите лекарствени реакции, за които се съобщава при прием на пантопразол, групирани съгласно 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, съобщени от пост-маркетинговия опит, не може да бъде приложена никаква честота и по тази причина те са посочени като „с неизвестна честота“. Нежеланите лекарствени реакции във всяка група по честота са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

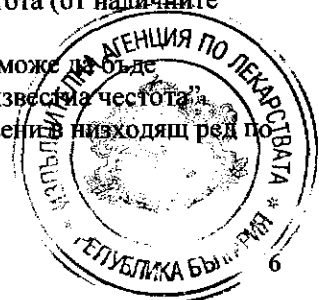
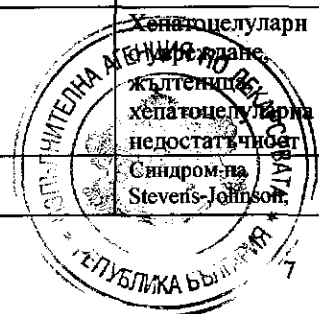


Таблица 1. Нежелани реакции, свързани с пантопразол, отчетени при клинични проучвания и въз основа на пост-маркетинговия опит

Системо- органен клас	Честота	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза	Тромбоцитопения, левкопения, панцитопения	
Нарушения на имунната система				Свръхчувстви- телност (вкл. анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушения на метаболизма и храненето				Хиперлипидемия и повишаване стойностите на мастите (триглицериди, холестерол), промени в телесното тегло		Хипонатриемия, хипомагниемия (вж. точка 4.4), хипокалциемия <sup>1</sup> , хипокалциемия
Психични нарушения			Нарушения на съня	Депресия (и всички влошавания на състоянието)	Дезориентация (и всички влошавания на състоянието)	Халюцинации, обърканост (особено при предразположен и пациенти, както и влошаване на тези симптоми, когато вече са налице)
Нарушения на нервната система			Главоболие, замаяност	Нарушен вкус		Парестезия
Нарушения на очите				Нарушение на зрението/замъг- лено виждане)		
Стомашно-чревни нарушения	Полипи на фундусните жлези (доброкачестве- ни)	Диария, гадене/по- връщане, подуване на корема и газове, констипация, сухота в устата, коремни болки и дискомфорт				Микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на чернодробните ензими (трансаминази, γ-GT)	Повишаване на стойностите на билирубина			Хепатоцелуларн и холестази жълтеница хепатоцелуларн недостатъчност
Нарушения на кожата и		Обрив/ екзантем/	Ургикария, ангиоедем			Синдром на Stevens-Johnson



подкожната тъкан		ерупция, сърбеж			синдром на Lyell, еритема мултиформе, фоточувствителност, субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Фрактура на бедрото, китката или гръбнака (вж. точка 4.4)	Артралгия, миалгия		Мускулни спазми като следствие от нарушение на електролитите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Интерстициален нефрит, който може да прогресира до бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения, умора и неразположение	Повишение на телесната температура, периферни отоци		

(1) Хипокалциемия, свързана с хипомагниемия

#### Съобщаване на подозирани лекарствени 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 Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Не са известни симптоми на предозиране при хора.

Системната експозиция на дози до 240 mg, приложени интравенозно в продължение на 2 минути, се понася добре.

Пантопразол не се диализира лесно, тъй като се свързва в голяма степен с плазмените протеини.

В случай на предозиране с клинични признаци на интоксикация не могат да се направят специфични терапевтични препоръки, освен провеждане на симптоматично и поддържащо лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02BC02.

#### Механизъм на действие





Пантопразол е заместен бензимидазол, който инхибира секрецията на стомашна киселина, като реагира специфично с протонната помпа на париеталните клетки.

Пантопразол се трансформира в неговата активна форма в киселата среда на каналите на париеталните клетки, където инхибира ензима  $H^+/K^+-ATP$ -аза, т.е. финалния етап от продукцията на солна киселина в стомаха. Инхибирането е дозозависимо и засяга както базалната, така и стимулираната киселинна секреция. При повечето пациенти овладяване на симптомите се постига за 2 седмици. Подобно на другите инхибитори на протонната помпа и  $H_2$ -рецепторните инхибитори, лечението с пантопразол предизвиква намалена киселинност в стомаха и по този начин увеличаване на нивото на гастрин пропорционално на намаляването на киселинността. Увеличаването на нивото на гастрин е обратимо. Тъй като пантопразол се свързва с ензимите дистално от клетъчните рецептори, той може да повлияе на секрецията на солна киселина независимо от стимулирането от други субстанции (ацетилхолин, хистамин, гастрин). Ефектът е еднакво изразен, независимо от това дали продуктът се прилага перорално или интравенозно.

Нивата на гастрин на гладно се повишават от пантопразол. При краткотраен прием, в повечето случаи, нивата на гастрин не надхвърлят горната граница на нормата. При продължително лечение, в повечето случаи, нивата на гастрин се удвояват. Само в отделни случаи, обаче, се отбелязва прекомерно повишаване. В резултат на това, при продължително лечение, само в изолирани случаи се установява слабо до умерено увеличаване броя на специфичните ендокринни (ECL) клетки в стомаха (проста до аденоматозна хиперплазия). Въпреки това, според данните от проведените досега проучвания, образуването на карциноидни прекурсори (атипична хиперплазия) или стомашни карциноиди, които са установени при проучвания с опитни животни (вж. точка 5.3.), не е наблюдавано при хората.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастринът 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 инхибитори на протонната помпа (ИПП), да се възстановят до референтните си граници.

Според резултатите от проучванията при животни, при продължително лечение с пантопразол повече от една година, не може да се изключи напълно повлияване на ендокринните показатели на щитовидната жлеза и чернодробните ензими.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Пантопразол се резорбира бързо и максимална плазмена концентрация се достига дори след една единична перорална доза от 40 mg. Средно за около 2,5 часа след прием се достигат максимални серумни концентрации от приблизително 2–3  $\mu g/ml$ , като тези стойности се запазват постоянни след многократно прилагане.

Фармакокинетиката не се променя след единичен или многократен прием. В дозовия диапазон от 10 до 80 mg плазмената кинетика на пантопразол е линейна, както след перорално, така и след венозно приложение.

Абсолютната бионаличност от таблетната форма е около 77%. Едновременният прием на храна не оказва влияние върху AUC, максималната серумна концентрация и съответно върху бионаличността. При едновременен прием с храна единствено се увеличава вариацията на lag фазата (времето от прилагане на лекарството до достигането му в кръвта).

### Разпределение

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



### Елиминиране

Веществото се метаболизира почти изцяло в черния дроб. Основният път на метаболизъм е деметилиране посредством CYP2C19 с последваща сулфатна конюгация, а друг път на метаболизъм включва окисление чрез CYP3A4. Терминалният полуживот е около 1 час, а клирънсът е приблизително 0,1 l/h/kg. Отбелязани са няколко случая със забавено елиминиране. Поради специфичното свързване на пантопразол с протонните помпи на париеталните клетки, елиминационният полуживот не корелира с много по-голямата продължителност на действието му (потискане на киселинната секреция).

Бъбречната елиминация е основният път на екскреция (около 80%) за метаболитите на пантопразол, а останалата част се екскретира с изпражненията. Основният метаболит, както в серума, така и в урината, е дезметилпантопразол, който е сулфатно конюгиран. Полуживотът на основния метаболит (около 1,5 часа) не е много по-дълъг от този на пантопразол.

### Характеристики при пациенти/специални групи пациенти

При около 3% от европейското население отсъства функциониращ CYP2C19 ензим и по тази причина те се определят като лоши метаболитатори. При тези лица метаболизмът на пантопразол се катализира главно чрез CYP3A4. След приложение на единична доза от 40 mg пантопразол средната площ под кривата на плазмената концентрация във времето е била около 6 пъти по-голяма при лоши метаболитатори в сравнение с пациенти с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). Средните върхови плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Тези данни нямат отношение към дозировката на пантопразол.

Не се препоръчва намаляване на дозата, когато пантопразол се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция (включително пациенти на диализа). Както при здрави лица, полуживотът на пантопразол е кратък. Само много малки количества пантопразол се диализират. Независимо че полуживотът на основния метаболит е умерено удължен (2-3 часа), екскрецията въпреки това е бърза и не настъпва кумулация.

Въпреки че при пациенти с чернодробна цироза (клас А и В по Child) полуживотът е удължен до между 7 и 9 часа, стойността на AUC е увеличена с коефициент от 5 до 7 и максималната серумна концентрация е слабо повишена с коефициент 1,5 в сравнение със здрави лица.

Слабото повишаване на AUC и  $C_{max}$  при хора в старческа възраст в сравнение с по-млади хора също не е клинично значимо.

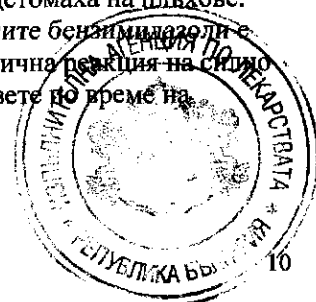
### Деца

След приложение на единична перорална доза от 20 или 40 mg пантопразол при деца на възраст между 5 и 16 години, AUC и  $C_{max}$  са били в рамките на съответните стойности при възрастни. След приложение на единична интравенозна доза от 0,8 или 1,6 mg/kg пантопразол при деца на възраст между 2 и 16 години, не е установена съществена връзка между клирънса на пантопразол и възрастта или теглото. AUC и обемът на разпределение са съответствали на данните при възрастни.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

При 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове са установени невроендокринни неоплазми. Освен това са открити сквамозно-клетъчни папиломи в предстомаха на плъхове. Механизмът водещ до образуване на стомашни карциноиди от заместените бензимидазоли е внимателно проучен, като позволява да се направи извод, че това е вторична реакция на силно повишените серумни нива на гастрин, които се наблюдават при плъховете по време на хронично лечение.



При двегодишните проучвания е наблюдавано увеличаване на броя на чернодробните тумори при плъхове и женски мишки, което е интерпретирано като следствие на високата степен на метаболизъм на пантопразол в черния дроб.

Слабо увеличение на неопластичните изменения на щитовидната жлеза е наблюдавано при групата плъхове, получаващи най-високата доза (200 mg/kg). Появата на тези новообразувания се свързва с предизвиканите от пантопразол промени в метаболизма на тироксин в черния дроб на плъховете. Тъй като при хора терапевтичната доза е ниска, не се очакват нежелани реакции от страна на щитовидната жлеза.

При проведените проучвания върху репродуктивността при животни са наблюдавани признаци на слаба фетотоксичност в дози над 5 mg/kg .

При проучванията не са открити доказателства за увреждане на фертилитета или за тератогенни ефекти.

При плъхове е изследвана възможността за проникване на пантопразол през плацентата и е установено, че тя се повишава с напредване на бременността. В резултат на това, концентрацията на пантопразол в плода се увеличава непосредствено преди раждане.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката*

малтитол (E 965)  
кросповидон тип В  
кармелоза натрий  
натриев карбонат, безводен  
калциев стеарат

*Обвивка на таблетката*

поли(винилов алкохол)  
талк  
титанов диоксид (E 171)  
макрогол 3350  
соев лецитин (E 322)  
жълт железен оксид (E 172)  
натриев карбонат, безводен  
съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1)  
натриев додецил сулфат  
полисорбат 80  
триетилов цитрат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

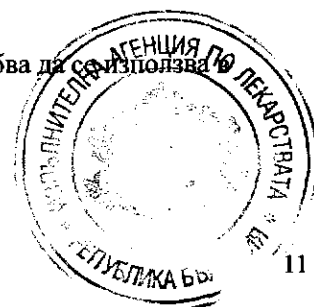
### **6.3 Срок на годност**

За Al-Al блистери: 3 години.

За HDPE бутилки: 3 години.

След първоначално отваряне на бутилката лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на три месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**



Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

oPA/Al/PVC-алуминиеви блистери

HDPE бутилки с полипропиленова запушалка със защитен подсигурителен пръстен и сушител.

#### **Видове опаковки**

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 стомашно-устойчиви таблетки (блистерни опаковки)

7,10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 стомашно-устойчиви таблетки (HDPE бутилки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Австрия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20100654

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

Дата на първо разрешаване: 12.10.2010 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2019

