

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Трайна характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Рев. №	20060862
Разрешение №	B6/MMP-6142A
Издание №	18-01-2023

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pulcet 40 mg gastro-resistant tablets
Пулсет 40 mg стомашно-устойчиви таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една стомашно-устойчива таблетка съдържа 45,1 mg пантопразол натрий сескихидрат, еквивалентен на 40 mg пантопразол (pantoprazole)

Помощни вещества с известно действие:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка
Светло жълти, овални стомашно-устойчиви таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пулсет 40 mg е показан за употреба при *възрастни и юноши над 12 годишна възраст* за:

- Гастро-езофагеална рефлуксна болест

Пулсет 40 mg е показан при *възрастни* за:

- Премахване на *Helicobacter pylori (H.pilory)* в комбинация с два подходящи антибиотика при пациенти с асоциирани с *H.pilory* 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 деца над 12 годишна възраст

Гастроезофагеална рефлуксна болест и свързаните с нея (парене зад гръдната кост, киселинен рефлукс, болка при преглъщане, екстраезофагеални оплаквания като хронична кашлица и др.)

Една таблетка Пулсет 40 mg дневно. При индивидуални случаи дозата може да се удвои (увеличаване до 2 таблетки Пулсет 40 mg дневно), обикновено, обикновено когато не е имало отговор на друго лечение. Обичайно за лечение на гастроезофагеалната рефлуксна болест се изисква 4-седмичен период. Ако това не е достатъчно, оздравяването обикновено се постига през следващите 4-седмици.



Възрастни:

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

При *Helicobacter 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 препоръки) за бактериалната резистентност и правилното предписване и употреба на антибактериални агенти. В зависимост от устойчивостта на причинителя, може да бъдат препоръчани следните комбинации за премахване на *H. pylori*:

а) два пъти дневно по 1 стомашно-устойчива таблетка Пулсет 40 mg
+ два пъти дневно по 1000 mg амоксицилин
+ два пъти дневно по 500 mg кларитромицин

б) два пъти дневно по 1 стомашно-устойчива таблетка Пулсет 40 mg
+ 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 1 стомашно-устойчива таблетка Пулсет 40 mg
+ два пъти дневно по 1000 mg амоксицилин
+ два пъти дневно по 400-500 mg метронидазол (или 500 mg тинидазол)

При комбинирана терапия за премахване на инфекция с *Helicobacter pylori*, втората стомашно-устойчива таблетка Пулсет 40 mg трябва да се приема преди вечеря. Комбинираната терапия се провежда обичайно 7 дни и може да се продължи допълнително още 7 дни, до обща продължителност до 2 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, например ако пациентът дава негативни тестове за *Helicobacter pylori*, се препоръчват следните дозови насоки за монотерапия с Пулсет 40 mg:

Лечение на стомашна язва

Една стомашно-устойчива таблетка Пулсет 40 mg дневно, при отделни случаи дозата може да се удвои (повиши до 2 таблетки Пулсет 40 mg), 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.

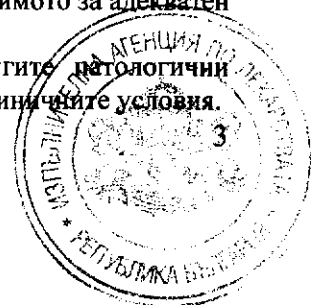
Лечение на дуоденална язва

Една стомашно-устойчива таблетка Пулсет 40 mg дневно, при отделни случаи дозата може да се удвои (повиши до 2 таблетки Пулсет 40 mg), по-специално, когато не е имало отговор на друго лечение. Обичайно дуоденалната язва се лекува за 2 седмици. Ако това не е достатъчно, 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 стомашно-устойчиви таблетки Пулсет 40 mg). В следствие дозата трябва да се прецизира или намали, като е необходимо използване измерването на секрецията на стомашната киселина. 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.



Педиатрична популация

Пулсет 40 mg не се препоръчва за употреба при деца под 12 годишна възраст поради ограничените данни за приложението му при тази възрастова група (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не трябва да се превишава дневната доза от 20 mg пантопразол (1 стомашно-устойчива таблетка от 20 mg пантопразол). Пулсет 40 mg не трябва да се използва за комбинирано лечение за премахване на *Helicobacter pylori* при пациенти с умерена и тежка чернодробна дисфункция, тъй като понастоящем няма налични данни за ефикасността и безопасността на Пулсет 40 mg стомашно-устойчиви таблетки при комбинирано лечение при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция. Пулсет 40 mg не трябва да се използва за комбинирано лечение за премахване на *Helicobacter pylori* при пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като понастоящем няма налични данни за ефикасността и безопасността на Пулсет 40 mg стомашно-устойчиви таблетки при комбинирано лечение при тези пациенти.

Пациенти в старческа възраст

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

Начин на приложение

Стомашно-устойчивите таблетки не трябва да се дъвчат или натрошават, а трябва да се гълтат цели с малко вода, 1 час преди хранене.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към някои лекарства, използвани при комбинирано лечение.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност 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 с Пулсет 40 mg трябва да се преустанови (вж. точка 4.2).

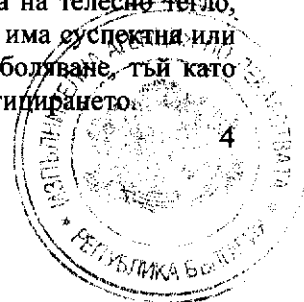
Комбинирано лечение

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

Стомашна малигненост

Симптоматичен отговор на пантопразол не изключва наличието на стомашна малигненост.

При наличие на някой алармиращ симптом (напр. значителна нежелана загуба на телесно тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза, анемия или мелена) и когато има ~~сuspекция~~ или налична стомашна язва, трябва да се изключи наличието на злокачествено заболяване, тъй като лечението с пантопразол може да облекчи симптомите и така да забави диагностицирането.



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

Едновременното приложение с HIV-протеазни инхибитори

Едновременното приложение на пантопразол с HIV-протеазни инхибитори, като атазанавир, нелфинавир, чиято абсорбция е зависима от кисело интрастомашно рН, не се препоръчва поради значителното намаляване на бионаличността им (вж. точка 4.5).

Въздействие върху абсорбцията на витамин В₁₂

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 В₁₂ (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 В₁₂, при продължителна терапия или ако се наблюдават съответни клинични симптоми.

Продължително лечение

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

Гастро-интестинални инфекции, предизвикани от бактерии

Лечението с инхибитори на протонната помпа може би води до повишен риск от стомашночревна инфекция с бактерии като *Salmonella*, *Campylobacter* или *Clostridium difficile*.

Хипомагнезиемия

Изразена хипомагнезиемия е била докладвана при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (PPI) като пантопразол, за срок най-малко 3 месеца, а в повечето случаи 1 година. Можеда настъпят сериозни прояви на хипомагнезиемия, като умора, повишен мускулен тонус, делириум, конвулсии, виене на свят и камерна аритмия, които може да започнат незабелязано и да не бъдат открити. При по-голяма част от засегнатите пациенти, прекратяването на лечението с PPI, заедно със заместващо лечение с магнезий, е било последвано от подобряване на хипомагнезиемията.

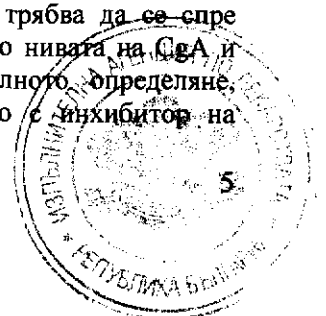
За пациенти, които се очаква да се лекуват продължително или за тези, които приемат PPI едновременно с дигоксин или лекарства, които може да доведат до хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да обсъдят контрол на нивата на магнезий преди започване и по време на лечение с PPI.

Фрактури на костите

Приемът на инхибитори на протонната помпа, особено във високи дози и при продължителна употреба (повече от 1 година), могат леко да повишат риска от фрактури на бедрото, китката и гръбначния стълб, най-вече при хора в старческа възраст или при наличие на други рискови фактори. Проучванията показват, че инхибиторите на протонната помпа може да повишат риска от фрактури с 10-40%. Част от това повишение вероятно се дължи на други рискови фактори. Пациенти с риск от остеопороза трябва да получават грижи, съгласно настоящите клинични ръководства и да им се осигури адекватен прием на витамин D и калций.

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 Пулсет 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.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти с рН-зависима абсорбционна фармакокинетика

Поради пълното и продължително инхибиране на секрецията на солна киселина, пантопразол може да повлияе абсорбцията на други лекарствени продукти, при които рН на стомаха е важно за определяне на пероралната бионаличност, като напр. някои азотни противогъбични средства, като кетоконазол, итраконазол, посаконазол и други лекарства като ерлотиниб.

Лекарства против СПИН (атазанавир, нелфинавир)

Едновременното приложение с атазанавир и други лекарства против СПИН, чиято резорбция е рН зависима, с инхибитори на протонната помпа, може да доведе до значително намаление на бионаличността на лекарствата против СПИН и да повлияе на ефикасността на тези лекарства. Поради това, едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа е приета за неизбежна, препоръчва се стриктно клинично наблюдение (напр. вирусно натоварване) в комбинация с повишена доза атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир. Дневната доза от 20 mg пантопразол не трябва да се надвишава. Поради това дозата трябва да се редуцира до 1 таблетка (40 mg пантопразол) през ден.

Кумаринови антикоагуланти (фенпрокумон и варфарин)

Едновременно приложение на пантопразол с варфарин или фенпрокумон не повлиява фармакокинетиката на варфарин, фенпрокумон или INR. Все пак, докладвано е повишаване на INR и удължаване на протромбиновото време при пациенти, получавали едновременно инхибитори на протонната помпа и варфарин или фенпрокумон. Повишаването на INR и удължаването на протромбиновото време може да доведе до абнормено кървене, и дори до смърт. Пациентите, лекувани с пантопразол и варфарин или фенпрокумон, може да се нуждаят от наблюдение за повишаване на INR и удължаване на протромбиновото време.

Метотрексат

Докладвано е, че едновременното приложение на високи дози метотрексат (напр. 300 mg) и високи дози инхибитори на протонната помпа повишава нивата на метотрексат при някои пациенти. Поради това при състояния, при които се прилага висока доза метотрексат, напр. рак или псориазис, може да се наложи обсъждане на временно прекратяване на приложението на пантопразол.

Други проучвания на взаимодействията

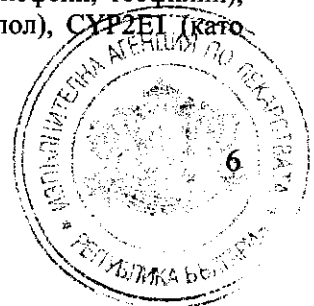
Пантопразол се метаболизира предимно в черния дроб чрез ензимната система цитохром P450. Главният метаболитен път е деметилиране чрез CYP2C19, а другите метаболитни пътища включват оксидиране чрез CYP3A4.

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.

Взаимодействия на пантопразол с други лекарствени продукти или вещества, които се метаболизират чрез едни и същи ензимни системи, не може да се изключат.

Резултатите от проучванията за обхвата на взаимодействие показват, че пантопразол не повлиява метаболизма на активните вещества, метаболизиращи се чрез CYP1A2 (като кофеин, 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 (такролимус, флувоксамин)

Едновременното приложение на пантопразол и такролимус може да повиши общите серумни нива на такролимус, особено при трансплантирани пациенти, които са средни или бавни CYP2C19 метаболизатори.

Препоръчва се следене на плазмените концентрации на такролимус при започване и прекратяване на едновременното лечение с пантопразол и такролимус.

Инхибитори на CYP2C19, като флувоксамин, вероятно могат да повишат системната експозиция на пантопразол. Може да се обсъди дозова редукция при едновременно приложение на пантопразол и CYP2C19 инхибитора флувоксамин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни за употребата на пантопразол при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен. Пулсет 40 mg не трябва да се прилага по време на бременност, освен при ясна необходимост.

Кърмене

Проучванията при животни са показали екскреция на пантопразол в млякото. Докладвана е екскреция в майчиното мляко. Поради това решението дали да се продължи/прекрати кърменето или продължи/прекрати лечението трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Пулсет 40 mg за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Може да настъпят нежелани лекарствени реакции като замайване и зрителни нарушения (вж. точка 4.8). При проява на подобни ефекти, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

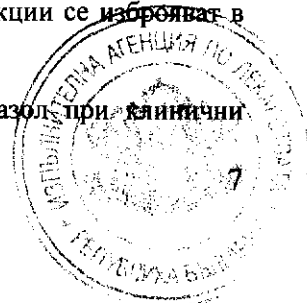
Приблизително 5% могат да очакват да получат нежелани лекарствени реакции. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са диария и главоболие, настъпващи при приблизително 1% от пациентите.

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

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). За всички нежелани реакции, докладвани през постмаркетинговото 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.

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



<i>Системно-органен клас</i>	<i>Нечести</i>	<i>Редки</i>	<i>Много редки</i>	<i>С неизвестна честота</i>
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 телесното тегло.		Хипонатриемия; Хипомагнезиемия (вж. точка 4.4); Хипокалциемия ⁽¹⁾ ; хипокалиемия
Психични нарушения	Нарушения на съня	Депресия (и всички влошавания)	Дезориентация (и всички влошавания)	Халюцинации, обърканост (по-специално при пациенти с предразположение както и влошаване на съществуващи симптоми)
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Нарушения на вкуса		Парестезия
Нарушения на очите		Нарушение на зрението/замъглено виждане		
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене/повръщане, Раздуване на корема; запек; сухота в устата; Коремни болки и дискомфорт.			Микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими (трансаминази, γ -GT)	Повишаване на билирубина		Хепатоцелуларни увреждания;



				Жълтеница; Хепатоцелуларна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив/екзантем/обриви ; Сърбеж	Уртикария, Ангиоедем		Синдром на Stevens-Johnson, Синдром на Lyell, <i>erythema multiforme</i> , фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Фрактура на бедрената кост, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)	Артралгия, Миалгия		Мускулни спазми ⁽²⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Интерстициален нефрит (с възможно прогресиране до бъбречна недостатъчност)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, умора и неразположение	Повишаване на телесната температура; Периферни отоци		

¹Хипокалциемия в асоциация с хипомагнезиемия

²Мускулни спазми вследствие на електролитни нарушения

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. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Няма известни симптоми на предозиране при хора.

Системната експозиция с дози над 240 mg, приложени интравенозно, в продължение на 2 минути, са били понесени добре.

Тъй като пантопразол се свързва в голяма степен с протеините, не се диализира лесно.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на протонната помпа
АТС код: A02BC02

Механизъм на действие

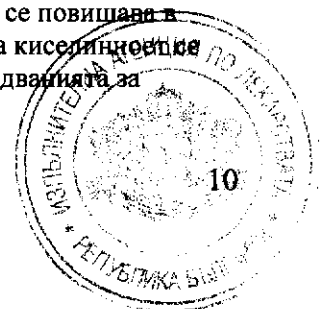
Пантопразол е субституиран бензимидазол, който инхибира секрецията на солната киселина в стомаха чрез специфична блокада на протонната помпа на париеталните клетки. Пантопразол се конвертира в неговата активна форма в киселата среда на париеталните клетки, където инхибира ензимите H^+ , K^+ АТФаза, т.е крайният стадий от продукцията на солна киселина в стомаха. Инхибирането е дозозависимо и засяга както базалната, така и стимулираната киселинна секреция. При повечето пациенти овладяването 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 редуцираната киселинност. 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.

Фармакодинамични ефекти

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. Експесивно 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 канцероидни прекурсори (атипична хиперплазия) или стомашни канцероиди, каквито са били открити при опитите с животни (вж. точка 5.3), не са наблюдавани при хора.

Предвид данните от проучвания 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.

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.

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 2,0 - 2,5 h се достигат максимални плазмени концентрации от около 1-1,5 µg/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 линейна, след перорално и интравенозно проложение.

Абсолютната биоаналитичност на таблетната форма е около 77%. Съвместният прием на храна не повлиява AUC, максималните плазмени концентрации и респективно биоаналитичността.

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 метаболитен път е деметилирането чрез CYP2C19 с последваща сулфатна конюгация, друг метаболитен път включва оксидиране чрез CYP3A4.

Елиминиране

Терминалният елиминационен 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. Периодът на полуелиминиране на основния метаболит (около 1,5 h) не е много по-продължителен от този на пантопразол.

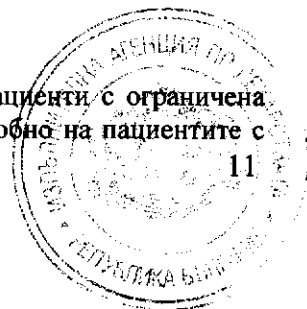
Специални популации

Бавни 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 със субекти с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средната максимална плазмена концентрация е била повишена с около 60%. Тези факти нямат отношение към дозирането на пантопразол.

Бъбречна недостатъчност

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 пациентите с



интактна бъбречна функция, плазменият период на полуелиминиране на пантопразол е кратък. Само много малка част от пантопразол може да се диализира. Независимо, че периодът на полуелиминиране на основния метаболит е умерено удължен (2-3 h), екскрецията е все така бърза и не настъпва кумулация.

Чернодробна недостатъчност

Въпреки, че при пациенти с чернодробна цироза (клас А и В съгласно Child) е установено удължаване на елиминационния полуживот до 3-6 h и увеличение с фактор 3-5 на стойността на AUC, наблюдаваните максимални плазмени концентрации са само 1,3 пъти по-високи от тези при здрави индивиди.

Старческа възраст

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

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 интравенозна доза от 0,8 или 1,6 mg/kg пантопразол на деца на възраст 2-16 години не е установена значителна асоциация между клирънсът на пантопразол и възрастта и теглото. AUC и обемът на разпределение са били в съответствие с данните при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

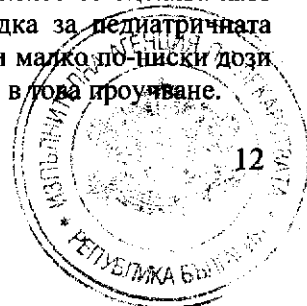
Неклиничните данни, базирани на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност, не показват особен риск за хора.

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 карциноми 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-дозы.

При двегодишни проучвания върху гризачи е установен увеличен брой на чернодробни 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.

При пери-постално проучване за възпроизводство на плъхове, предназначено да оцени развитието на костите, са наблюдавани признаци на токсичност на потомството (смъртност, по-ниско средно телесно тегло, по-ниско средно наддаване на телесно тегло и намален костен растеж) при експозиция (C_{max}) приблизително 2 пъти от клиничната експозиция при хора. До края на фазата на възстановяване, параметрите на костите са сходни в групите, а телесното тегло също е с тенденция към обратимост след период на възстановяване без лекарство. Повишената смъртност се съобщава само при преждевременно отбити бозаещи плъхове (до 21 дневна възраст), която се оценява като съответстваща на бебета до 2-годишна възраст. 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 3mg/kg в сравнение с ниска доза от 5 mg/ml 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 пантопрозол в плода се увеличава непосредствено преди раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

тризаместен натриев фосфат безводен
изомалт
кармелоза натрий
кросповидон
натриев стеарилфумарат

Под стомашно-устойчивото покритие:

хипромелоза
поливинилпиридон
пропилен гликол
титанов диоксид (E 171)
жълт железен оксид (E172)

Стомашно-устойчиво покритие:

съполимер на метакриловата киселина – етилакрилат (1:1) 30% дисперсия
триетилов цитрат
симетикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се пази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Al/Al блистер

Един блистер съдържа 14 броя стомашно-устойчиви таблетки.

Видове опаковки: 14 или 28 стомашно-устойчиви таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36
София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060862

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

Дата на първо разрешаване: 29.12.2006
Дата на последно подновяване: 03.04.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

