

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пантопразол Krka 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Pantoprazol Krka 20 mg gastro-resistant tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2012 0456
Разрешение №	
ВГ/МА/МР	66956 / 31-10-2024
Обновление №	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

- сорбитол: 18 mg/таблетка
- натрий: Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка.

Светло жълто-кафеникави, овални, леко двойноизпъкнали таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

*Възрастни и юноши на 12 години и по-възрастни*  
Симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест.

За продължително овладяване и предотвратяване на рецидив при рефлуксен езофагит.

#### *Възрастни*

Профилактика на гастродуоденални язви, предизвикани от неселективни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при рискови пациенти, нуждаещи се от продължително лечение с НСПВС (вж. точка 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Възрастни и юноши над 12-годишна възраст*  
Симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест

Препоръчителната перорална доза е една стомашно-устойчива таблетка Пантопразол Krka 20 mg дневно. Облекчаване на симптомите обикновено се постига в рамките на 2-4 седмици. Ако това не е достатъчно, облекчаване на симптомите обикновено се постигната в рамките на следващите 4 седмици. Когато е постигнато облекчаване на симптомите, повторната поява на симптомите може да се контролира с използване на лечение при необходимост с 20 mg дневно, когато е необходимо. Преминаване към продължителна терапия може да се обсъжда в случай че с лечението при необходимост не се постига задоволителен контрол на симптомите.

Продължително лечение и предотвратяване на рецидивите на рефлуксен езофагит



За продължително лечение се препоръчва поддържаща доза от една стомашно-устойчива таблетка Пантопразол Krka 20 mg на ден, която може да се повиши до 40 mg пантопразол на ден в случай на рецидив. За този случай се предлага Пантопразол Krka 40 mg. След излекуването на рецидива дозата може да се намали отново на 20 mg пантопразол.

### **Възрастни**

Профилактика на гастродуоденални язви, предизвикани от неселективни нестероидни противовъзпалителни средства НСПВС при рискови пациенти, нуждаещи се от продължително лечение с НСПВС

Препоръчителната доза е една стомашно-устойчива таблетка Пантопразол Krka 20 mg на ден.

### **Специални популации**

#### **Пациенти в старческа възраст**

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### **Пациенти с чернодробно увреждане**

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се превишава дневната доза от 20 mg пантопразол (вж. точка 4.4).

#### **Пациенти с бъбречно увреждане**

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

#### **Педиатрична популация**

##### **Деца под 12-годишна възраст**

Пантопразол Krka 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).

### **Начин на приложение**

#### **Перорално приложение**

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

### **4.3 Противопоказания**

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

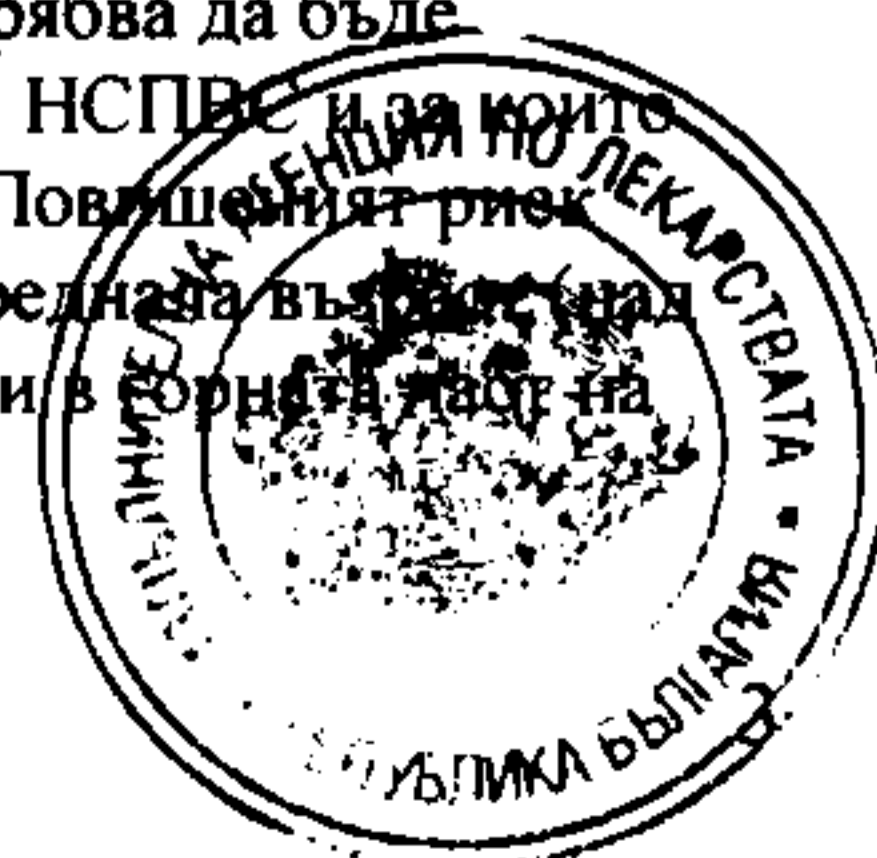
### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **Чернодробно увреждане**

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

#### **Едновременно приложение с НСПВС**

Употребата на Пантопразол Krka 20 mg за превенция на гастродуоденални язви, предизвикани от неселективни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), трябва да бъде ограничена при пациенти, при които се изисква продължително лечение с НСПВС и за които съществува повишен риск от развитие на стомашно-чревни усложнения. Повишеният риск трябва да се оценява според индивидуалните рискови фактори, напр. напреднала възраст (над 65 години), анамнеза за стомашна или дуоденална язва или за кръвоизливи в горната част на стомашно-чревни тракт.



### Стомашно-малигнени заболявания

Симптоматичният отговор на пантопразол може да прикрие симптомите на стомашна злокачественост 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 персistirат, независимо от адекватното лечение.

### Едновременно приложение с HIV протеазни инхибитори

Едновременно приложение на пантопразол не се препоръчва 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 В12

Пантопразол, както всички лекарства блокиращи киселинната секреция, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да бъде взето под внимание при пациенти с намалени телесни запаси или при наличие на рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при продължителна терапия, или ако са наблюдавани 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 Пантопразол Krka може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии, като *Salmonella* и *Campylobacter*, и *C. difficile*.

### Хипомагнезиемия

При пациенти, лекувани с инхибитори на протонната (ИПП), като пантопразол, в продължение на най-малко три месеца, а в повечето случаи и на година, има рядко съобщения за тежка хипомагнезиемия. Сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, могат да се проявят, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. Хипомагнезиемията може да доведе до хипокалциемия и/или хипокалиемия (вж. точка 4.8). При повечето от засегнатите пациенти хипомагнезиемията (и свързаната с хипомагнезиемия 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 хипомагнезиемия (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) могат леко да повишат риска от фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб, предимно при пациенти в напреднала възраст или при наличие 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. Пациентите, рискови за остеопороза, трябва да подуват, според съвременните клинични насоки, адекватен прием на витамин D 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 Пантопразол Крка. 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 Пантопразол Крка 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.

#### Пантопразол Крка съдържа сорбитол и натрий.

Това лекарство съдържа 18 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 лекарства и други форми на взаимодействие**

#### Лекарствени продукти с рН зависима фармакокинетична абсорбция

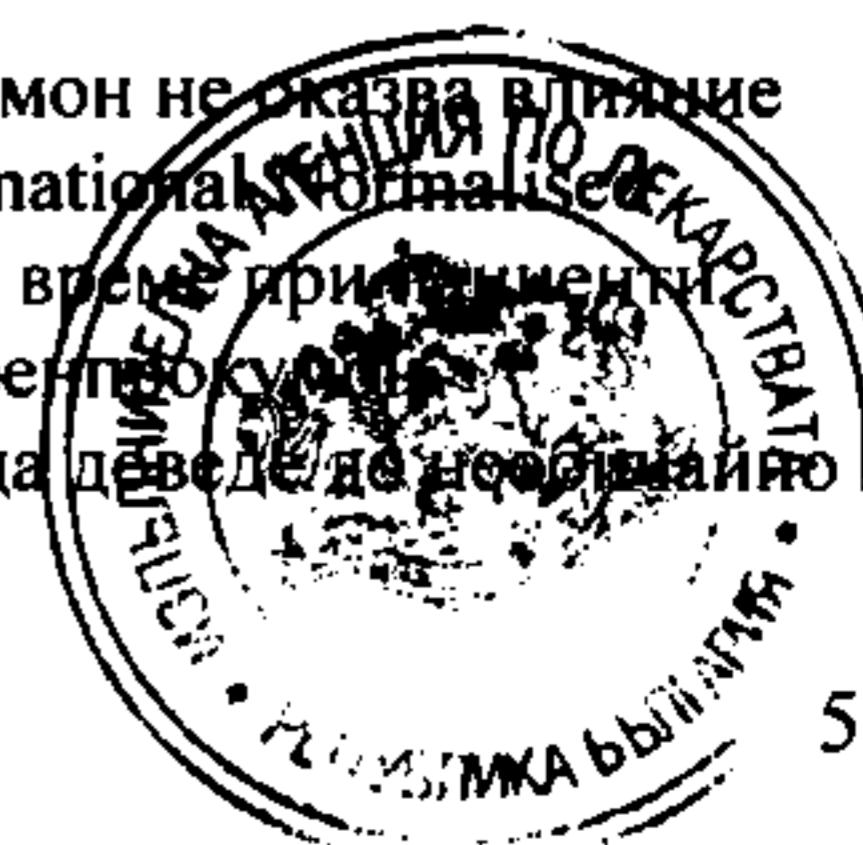
Поради пълното и продължително инхибиране на секрецията на солна киселина, пантопразол може да се намеси в резорбцията на други лекарствени продукти при които стомашното рН е важен фактор за оралната бионаличност, напр. някои азолови противогъбични агенти като кетоконазол, итраконазол, посаконазол и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

#### HIV протеазни инхибитори

Едновременно приложение на пантопразол не се препоръчва 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 и инхибитор на протонната помпа се прецени за неизбежна, препоръчва се внимателно клинично проследяване (напр. вирусно натоварване). Не трябва да се надвишава доза от от 20 mg пантопразол на ден. Може да е необходимо да се коригира дозата на HIV протеазния инхибитор.

#### Кумаринови антикоагуланти (фенпрокумон или варфарин)

Едновременното приложение на пантопразол с варфарин или фенпрокумон не оказва влияние върху фармакокинетиката на варфарин, фенпрокумон или на INR (International Normalized Ratio). Въпреки това, има съобщения за повишен INR и протромбиново време при клинични получаващи инхибитори на протонната помпа (ИПП) и варфарин или фенпрокумон едновременно. Увеличаването на INR и протромбиновото време може да доведе до необходимостта



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 взаимодействия

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 перорални 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.

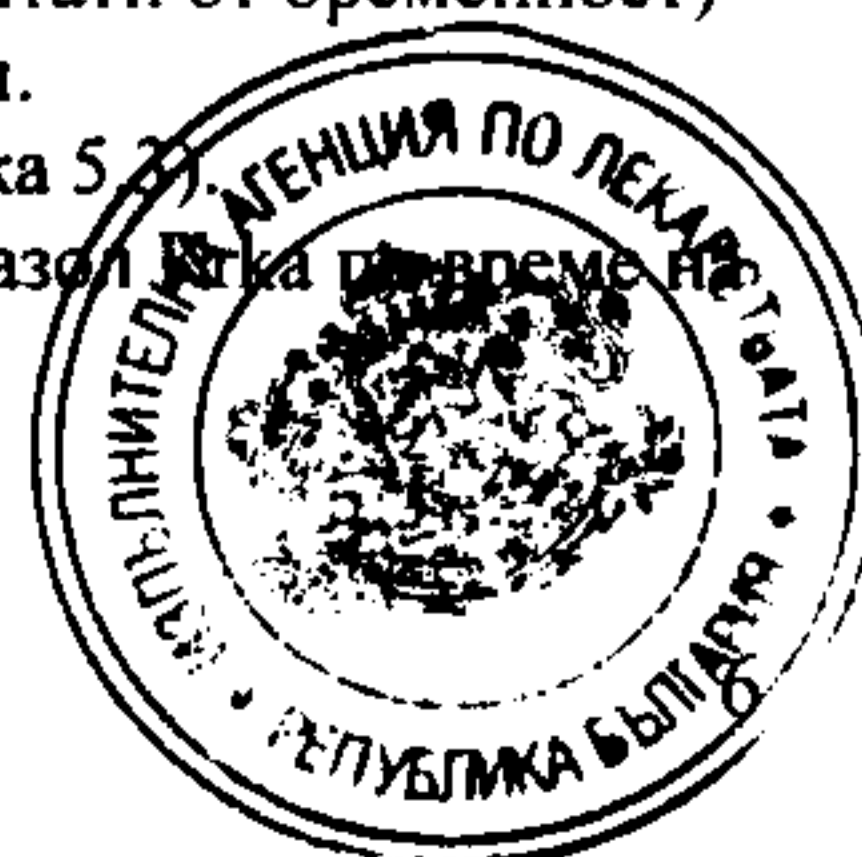
## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### 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 5.2). Като предпазна мярка се предпочита да се избягва употребата на Пантопразол, когато 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 екскреция в кърмата. Риск за новородени/деца не може да бъде изключен. Поради това решението дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се започва лечението с Пантопразол Кгка трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Пантопразол Кгка за майката.

#### Фертилитет

При проучвания върху животни няма данни за увреждане на фертилитета след прилагане на пантопразол (вж. Точка 5.3).

#### **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). 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 (>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 постмаркетинговото наблюдение, не е възможно да се определи честотата на нежеланите реакции, поради което те са посочени кат „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	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Система Органи класове					
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 <sup>1</sup> ; Хипокалиемия <sup>1</sup>
Психични нарушения		Нарушения на съня	Депресия (с влошаване)	Дезориентация (с влошаване)	Халюцинации; Объркване (особено при предразположените пациенти, както и влошаване на 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		
Гастроинтестинални 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; Целуларна жълтеница





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; Фото-чувствителност; Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Фрактура на бедро, китка или гръбначен стълб (вж. точка 4.4)	Артралгия; Миалгия		Мускулни спазми <sup>2</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Тубулоинтерстициален 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		

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

<sup>2</sup> 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 за всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 890 3417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми

Няма известни симптоми на предозиране при хора.

Системна експозиция с дози над 240 mg, приложени интравенозно, в течение на 2 min са били понесени добре.

##### Лечение

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

##### 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. 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 канцероидни прекурсори (атипична хиперплазия) или стомашни канцероиди, 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 изолерването 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 СgА. Това се прави с цел нивата на СgА, 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 20 mg. Средно за около 2,0-2,5 h след приема 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 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 метаболитен път е деметилирането чрез CYP2C19 с последваща сулфатна конюгация, друг метаболитен път 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 деметилпантопразол, 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 увредена бъбречна функция (вкл. пациенти на хемодиализа). При тези пациенти, подобно на здравите времето на полуживот на пантопразол е кратък. Само много малка част от пантопразол може да се диализира. Независимо, че времето на полуживот 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 времето на полуживот между 3 и 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.

#### Пациенти в старческа възраст

Лекото увеличение на AUC и  $C_{max}$  при доброволците в старческа възраст, в сравнение с помладите участници, също не е от клинично значение.

#### Слаби метаболитатори

Приблизително при 3% от европейската популация липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. 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 метаболитатори в сравнение с индивиди с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). 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 интравенозна доза от 0,8 или 1,6 mg/kg пантопразол на деца на възраст 2-16 години не е установена значителна асоциация между клирънса на пантопразол и възрастта и теглото. AUC и обемът на разпределение са били в съответствие с данните при възрастни.

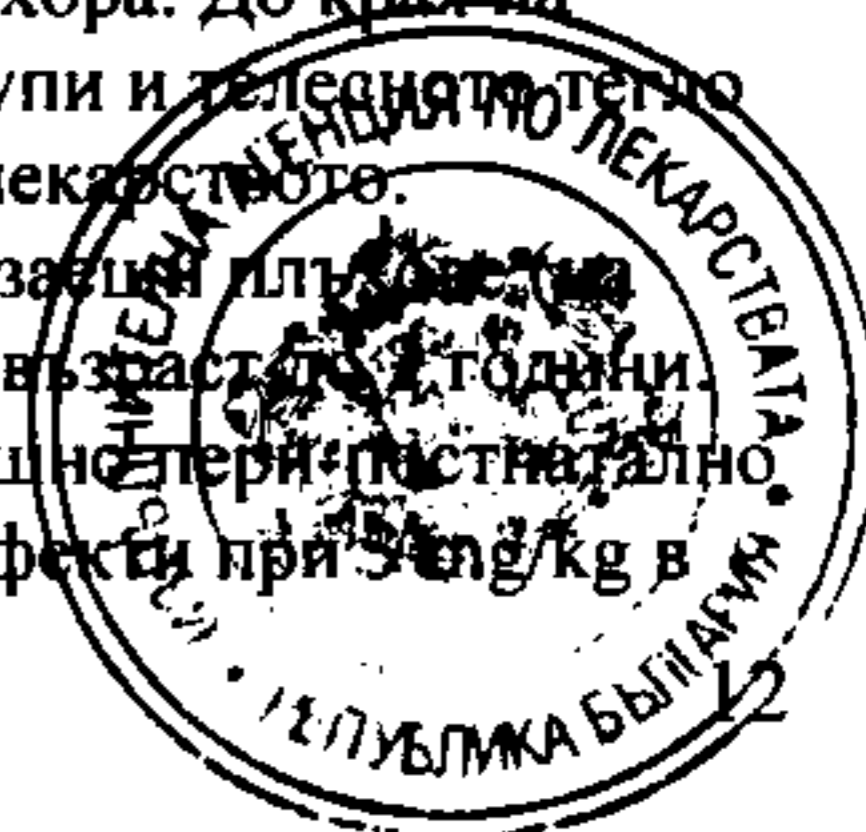
### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

При двегодишни проучвания за канцерогенеза при плъхове са били открити невроендокринни неоплазми. В допълнение, сквамозно-клетъчни 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 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 терапевтичната доза е ниска, не се очакват увреждащи ефекти върху щитовидната жлеза.

В перипостнатално 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 ( $C_{max}$ ) 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 лекарствата. Повишената смъртност се съобщава само при преждевременно отбити бозавци (плъхове на възраст до 21 дни), която се оценява като съответстваща на кърмачета на възраст до 21 дни. Значението на тази находка за педиатричната популация е неясно. Предишно перипостнатално 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)  
Пропиленгликол  
Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат  
Натриев лаурилсулфат  
Полисорбат 80  
Макрогол 6 000  
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 (ОРА/Алуминий/PVC филм и алуминиево фолио) в картонена кутия.  
Големина на опаковките 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 или 140 стомашно-устойчиви таблетки.

HDPE контейнерите са със сушител силикагел и се затварят със защитена от отваряне ВР капачка 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

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №: 20120456

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

Дата на първото разрешение за употреба: 20.09.2012

Дата на последно подновяване: 04.07.2018

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

16 Октомври 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

