

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030587
Разрешение №	68806 / 12-05-2025
ВГ/МА/МР	
Одобрен №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Панразол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки
Panrazol 40 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 45,16 mg пантопразол натрий сескихидрат, еквивалентен на 40 mg пантопразол (pantoprazole).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Панразол 40 mg са тъмножълти, елипсовидни, двойноизпъкнали, стомашно-устойчиви таблетки, с диаметър 5,3 x 10,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни и юноши на 12 и повече години:

- Гастро-езофагеална рефлуксна болест

Възрастни:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Възрастни и юноши на 12 и повече години

Гастро-езофагеална рефлуксна болест

Една таблетка Панразол дневно. При индивидуални случаи дозата може да се удвои (повиши до 2 таблетки Панразол дневно), особено, когато не се наблюдава терапевтичен отговор към друго лечение. Обичайно за лечение на рефлукс-езофагит се изисква 4-седмичен период. Ако това не е достатъчно, оздравяването обикновено се постига през следващите 4 седмици.



Възрастни:

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

При *Helicobacter pylori* позитивни пациенти със стомашни и дуоденални язви, трябва да се постигне ерадикация чрез комбинирано лечение. Трябва да се спазват местните ръководства (напр. националните препоръки) за бактериалната резистентност и правилното предписване и употреба на антибактериални средства. В зависимост от устойчивостта на причинителя могат да се препоръчат следните комбинации за премахване на *H. pylori*:

- а) два пъти дневно по 1 стомашно-устойчива таблетка Панразол 40 mg
+ два пъти дневно по 1 000 mg амоксицилин
+ два пъти дневно по 500 mg кларитромицин
- б) два пъти дневно по 1 стомашно-устойчива таблетка Панразол 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 Панразол 40 mg
+ два пъти дневно по 1 000 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 таблетка Панразол трябва да се приема 1 час преди вечеря. Комбинираната терапия се провежда обичайно в продължение на 7 дни и може да се удължи допълнително с още 7 дни до продължителност общо 2 седмици. Ако е показано допълнително лечение с пантопразол, за да се гарантира епителизиране на язвите, трябва да се следват дозовите препоръки за лечение на дуоденална и стомашна язва.

Ако не е приемливо да се проведе комбинирана терапия, напр. ако пациентът дава негативни тестове за *Helicobacter pylori*, се прилагат следните насоки за дози при монотерапия с Панразол:

Лечение на стомашна язва

Една таблетка Панразол дневно. В отделни случаи дозата може да се удвои (повиши до 2 таблетки Панразол дневно), особено, когато не се наблюдава терапевтичен отговор към друго лечение. Обичайно за лечение на стомашна язва се изисква 4-седмичен период. Ако това не е достатъчно, епителизиране обикновено се постига през следващите 4 седмици.

Лечение на дуоденална язва

Една таблетка Панразол дневно. В отделни случаи дозата може да се удвои (повиши до 2 таблетки Панразол дневно), особено, когато не се наблюдава терапевтичен отговор към друго лечение. Обичайно дуоденалната язва епителизира за 2 седмици. Ако 2 седмичният период на лечение не е достатъчен, при почти всички случаи епителизиране се постига през следващите 2 седмици.

Синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния

За продължителен контрол при пациенти със Синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния, лечението трябва да започне с дневна доза 80 mg (2 стомашно-устойчиви таблетки Панразол 40 mg). В последствие дозата трябва да се титрира, да се повиши или понижи, като при необходимост може да се използва измерването на секрецията на стомашната киселинна. При доза над 80 mg дневно, дневната доза трябва да се раздели на два приема. Възможно е дозата пантопразол да се повиши временно над 160 mg, но не трябва да се прилага по-дълго, отколкото се изисква 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 в зависимост от клиничната необходимост.



Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се превишава дневната доза от 20 mg пантопразол (1 стомашно-устойчива таблетка от 20 mg пантопразол). При пациенти с умерена и тежка чернодробна дисфункция пантопразол 40 mg не трябва да се използва в комбинираната терапия за ерадикация на *Helicobacter pylori*, тъй като понастоящем няма налични данни за ефикасността и безопасността на пантопразол при употреба в комбинирано лечение при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция не е необходима корекция на дозата. Пантопразол не трябва да се използва в комбинираната терапия за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с увредена бъбречна функция, тъй като понастоящем няма налични данни за ефикасността и безопасността на пантопразол при комбинирано лечение при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Пантопразол 40 mg не се препоръчва за употреба при деца под 12 годишна възраст поради ограничените данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група.

Начин на приложение

Перорално 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 комбинация от посоченото.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

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

Комбинирано лечение

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

Стомашна малигненост

При наличие на някой алармиращ симптом (напр. значителна нежелана загуба на телесно тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза, анемия или мелена) и когато е суспектна или налична стомашна язва, трябва да се изключи наличието на малигнено заболяване, тъй като лечението с пантопразол може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането. Трябва да се проведат допълнителни изследвания, ако симптомите персистират, независимо от адекватното лечение.

Едновременно приложение с HIV-протеазни инхибитори

Едновременно приложение на пантопразол с HIV-протеазни инхибитори, като атазанавир, чиято абсорбция е зависима от киселото стомашно pH не се препоръчва, поради значително



намаляване на бионаличността (вж. точка 4.5). Ако комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа е неизбежна се препоръчва стриктно клинично наблюдение (напр. вирусно натоварване) в комбинация с повишена доза атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир. Не трябва да се надвишава дозата от 20 mg пантопразол дневно.

Влияние върху абсорбцията на витамин B12

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

Продължително лечение

При продължително лечение, особено ако лечебният период надвишава 1 година, пациентите трябва да се наблюдават редовно.

Гастроинтестинални инфекции, предизвикани от бактерии

Може да се очаква, че пантопразол, както всички други инхибитори на протонната помпа (ИПП), повишава броя на бактериите, нормално присъстващи в горните отдели на храносмилателния тракт. Лечението с пантопразол може леко да повиши риска от стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии, като *Salmonella*, *Campylobacter* и *C. difficile*.

Хипомагнезиемия

При пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа, като пантопразол в продължение на не по-малко от три месеца и в повечето случаи за една година е наблюдавана тежка форма на хипомагнезиемия. Симптомите на хипомагнезиемията, като умора, тетания, делириум, гърчове, виене на свят и камерна аритмия могат да бъдат сериозни, като в началото могат да бъдат слабо изразени и да се пренебрегнат. При най-засегнатите пациенти, хипомагнезиемията отзвучава след заместителна терапия с магнезий и прекратяване на терапията с ИПП.

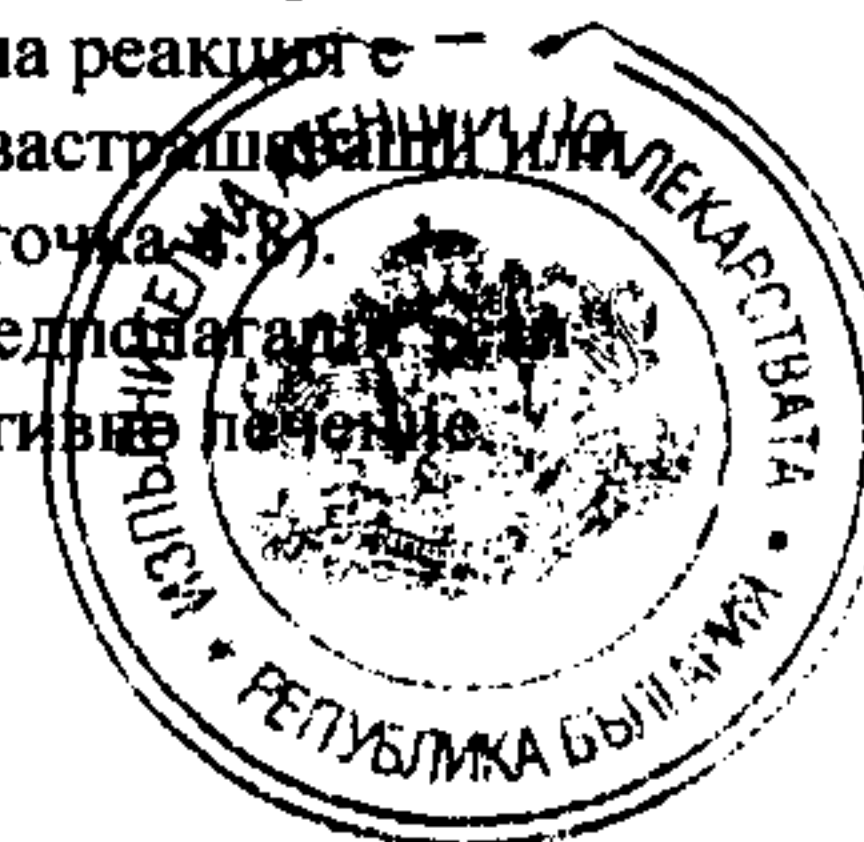
За пациенти, при които се очаква провеждане на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа едновременно с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинският персонал трябва да разгледа възможността за определяне стойностите на магнезий преди започване на лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

Повишен риск от фрактури

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за продължителен период от време (> 1 година), могат слабо да повишат риска от фрактури на бедрената кост, костите на китката и прешлените на гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличието на други признати рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат като цяло риска от фрактури с 10-40%. Част от това увеличение може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с повишен риск от остеопороза трябва да бъдат наблюдавани и лекувани в съответствие с настоящите клинични ръководства и да приемат витамин D и калций в адекватни дози.

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 и фатални, се съобщават във връзка с пантопразол с неизвестна честота (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите, предпоставящи такива 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 Панразол. 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 Панразол 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.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на стомашно-устойчива таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти с рН-зависима абсорбционна фармакокинетика

Поради пълното и продължително инхибиране на секрецията на солна киселина, пантопразол може да намали резорбцията на лекарства със зависима от рН на стомаха бионаличност, напр. някои азолови антимиотици, като кетоконазол, итраконазол, позаконазол и други лекарства като ерлотиниб.

HIV-протеазни инхибитори

Едновременното приложение с атазанавир и други лекарства за лечение на HIV-инфекция, чиято резорбция е рН зависима, с инхибитори на протонната помпа, може да доведе до значително намаление на бионаличността на лекарствата за лечение на HIV-инфекция и да окаже влияние върху ефикасността на тези лекарства. Поради това, едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Ако комбинираната терапия на HIV-протеазен инхибитор с инхибитор на протонната помпа е неизбежна се препоръчва стриктно клинично наблюдение (напр. вирусно натоварване). Дневната доза от 20 mg пантопразол не трябва да се надвишава. Може да се наложи коригиране на дозата на HIV-протеазния инхибитор.

Кумаринови антикоагуланти (фенпрокумон или варфарин)

Въпреки, че при клиничните фармакокинетични проучвания при едновременно приложение с фенпрокумон или варфарин не са наблюдавани взаимодействия, през постмаркетинговия период са докладвани няколко изолирани случаи на промени на Международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение. Поради това, при пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти (напр. фенпрокумон или варфарин), се препоръчва контрол на протромбиновото време/INR след започване, при приключване и по време на лечение с пантопразол.

Метотрексат

Съобщава се, че при някои пациенти при едновременната употреба на високи дози метотрексат (напр. 300 mg) и високи дози на инхибитори на протонната помпа се повишават концентрациите на метотрексат. Ето защо, при употреба на метотрексат във високи дози (напр. при карцином и псориазис) може да се наложи лечението с пантопразол временно да се прекрати.



Други проучвания за взаимодействия

Пантопразол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез цитохром Р450 ензимната система. Основният метаболитен път е деметилиране чрез CYP2C19 и другият метаболитен път е оксидация чрез CYP3A4.

При проучванията за взаимодействия с лекарства, които също се метаболизират по тези пътища, като карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и перорални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и етинилестрадиол, не са наблюдавани 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, обхващащи проучванията за взаимодействие показват, че пантопразол не оказва влияние върху 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 р-гликопротеин свързаната абсорбция на дигоксин.

Не са наблюдавани взаимодействия при съвместно приложение с антиацидни продукти.

Провеждани са също проучвания за взаимодействие при прилагане на пантопразол едновременно със съответните антибиотици (кларитромицин, метронидазол, амоксицилин). Не са установени клинично значими взаимодействия.

Лекарствени продукти, които инхибират или индуцират CYP2C19

Инхибитори на CYP2C19, като флувоксамин могат да увеличат системната експозиция на пантопразол. Може да се обмисли понижаване на дозата при пациенти, лекувани дългосрочно с високи дози пантопразол или тези с чернодробно увреждане.

Ензимни индуктори, засягащи CYP2C19 и CYP3A4, като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да намалят плазмените концентрации на ИПП, които се метаболизират чрез тези ензимни системи.

Взаимодействия лекарство-лабораторно изследване

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

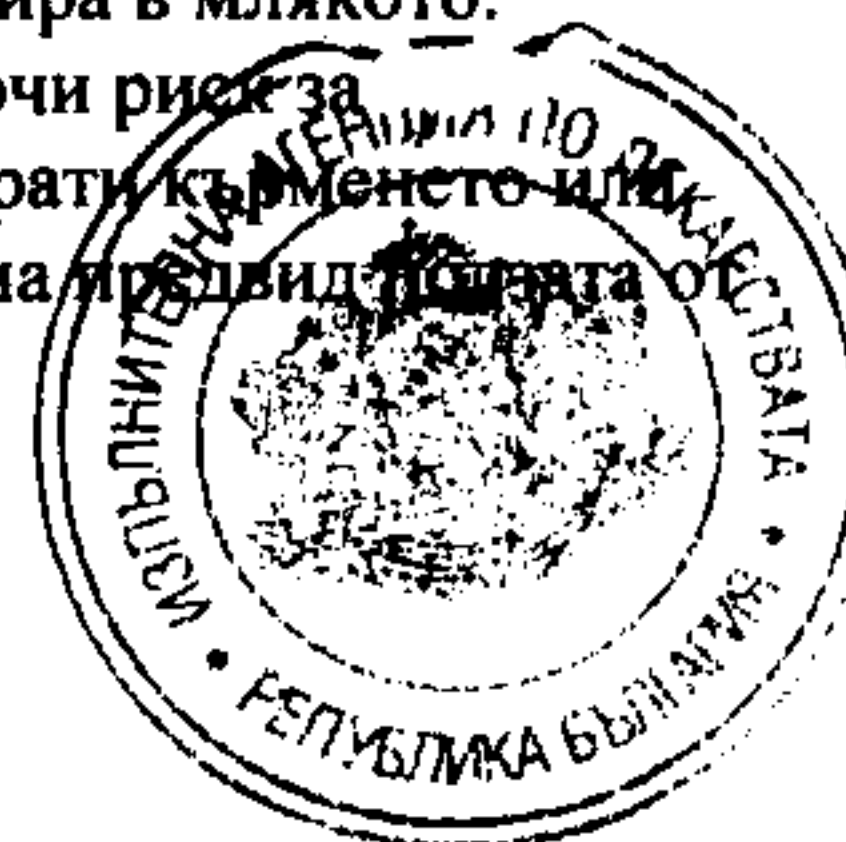
4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Умерено количество данни за бременни жени (между 300-1 000 резултата от бременността) показват липса на малформативни или фето/неонатална токсичност на пантопразол. При проучвания върху животни има данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Панразол 40 mg по време на бременност.

Кърмене

При проучванията върху животни е установено, че пантопразол се екскретира в млякото. Докладвана е екскреция в майчиното мляко при хора. Не може да се изключи риск за новородените/бебетата. Поради това решението дали да се продължи/прекрати кърменето или продължи/прекрати лечението с пантопразол трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с пантопразол за майката.



Фертилитет

Няма данни за нарушен фертилитет след прилагане на пантопразол при проучвания с животни (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

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

В таблицата по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции, докладвани при употребата на пантопразол, класифицирани чрез следната класификация за честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). За всички нежелани реакции, докладвани от постмаркетинговото наблюдение, не е възможно да се определи честотата на нежеланите реакции, поради което те са посочени с неизвестна честота.

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

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции при приложението на пантопразол, наблюдавани в клинични проучвания и от постмаркетингово наблюдение.

Честота					
Системно органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Агранулоцитоза	Тромбоцитопения, Левкопения, Панцитопения	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност (вкл. анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушения на метаболизма и храненето			Хиперлипидемия и повишаване на липидите (триглицериди, холестерол), промени в теглото		Хипонатриемия Хипомагниемия (вж. точка 4.4) Хипокалциемия ¹ Хипокалиемия ¹
Психични нарушения		Нарушения на съня	Депресия (и всички агравации)	Дезориентация (и всички агравации)	Халюцинации, объркваност, особено при пациенти с предпоставки, както и агравации на съществуващи симптоми)

Нарушения на нервната система		Главоболие, Замайване	Нарушения на вкуса		Парестезия
Нарушения на очите			Зрителни смущения /замъглено зрение		
Стомашно-чревни нарушения	Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)	Диария, гадене/ повръщане, Абдоминална дистензия, Запек, Сухота в устата, Коремни болки и дискомфорт			Микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на чернодробните ензими (трансаминази, ГГТП)	Повишаване на билирубина		Хепатоцелуларни увреждания, жълтеница, хепатоцелуларна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив/ екзантем/ерупции Сърбеж	Уртикария, ангиоедем		Синдром на Стивънс-Джонсън, синдром на Лайъл (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		Фрактури на бедрената кост, костите на китката и прешлените на гръбначния стълб (вж. точка 4.4)	Артралгия, Миалгия		Мускулни спазми ²
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Интерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения, умора, неразположение	Повишена телесна температура, периферни отоци		



¹ Хипокалциемията и/или хипокалиемията може да бъде свързана с възникването на хипомагниемия (вж. точка 4.4)

² Мускулни 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. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Няма известни симптоми на предозиране при хора.

Системна експозиция с дози до 240 mg, приложени интравенозно в продължение на 2 min се понася добре.

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

При предозиране с клинични признаци на интоксикация, освен симптоматично и поддържащо лечение, не могат да се направят 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 до активната си форма в киселата среда на париеталните клетки, където инхибира H⁺, K⁺ АТФаза ензимите, т. е. финалния стадий от продукцията на солна киселина в стомаха. Инхибирането е дозозависимо и засяга както базалната, така и стимулираната киселинна секреция. При повечето пациенти премахването на симптомите на рефлукса се достига за 2 седмици. Както другите протонни инхибитори и H₂ 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 и от други вещества (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 увеличаване настъпва при изолирани случаи. При продължително лечение при малка част от случаите се наблюдава като резултат 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 карциноиди прекурсори (атипична хиперплазия) или стомашни карциноиди, каквито са били открити при опитите с животни (вж. точка 8.3), не са наблюдавани при хора.



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

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастринът в серума се повишава в отговор на понижена 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 и максимални плазмени концентрации се достигат дори след прилагане на еднократна перорална доза от 40 mg. След прилагане на таблетка от 40 mg средно за около 2,5 h се достигат максимални плазмени концентрации от около 2-3 µg/ml, като тези стойности се запазват постоянни след многократно прилагане.

Фармакокинетичните параметри не варират след еднократно или многократно приложение. В дозови граници от 10 до 80 mg кинетиката 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 с плазмените протеини е около 98%. Обемът на разпределение е от около 0,15 l/kg.

Биотрансформация

Лекарственото вещество почти напълно се метаболизира в черния дроб. Главният метаболитен път е деметилирането чрез CYP2C19 с последваща сулфатна конюгация, друг метаболитен път е оксидиране чрез CYP3A4.

Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот е около 1 час и клирънсът е около 0,1 l/h/kg. Установени са няколко случая на субекти 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 площ под кривата плазмена концентрация/време е 6 пъти по-голяма при слабите метаболизатори в сравнение със субекти с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средната максимална плазмена концентрация е повишена с около 60%. Тези факти нямат отношение към дозирането на пантопразол.

Бъбречно увреждане

Не се изисква понижаване на дозата, когато пантопразол се прилага при пациенти с увредена 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.

Чернодробно увреждане

Въпреки, че при пациенти с чернодробна цироза (клас А и В съгласно Child) след прилагане на доза от 40 mg е установено удължаване на елиминационния полуживот до 7-9 h и увеличение с фактор 5-7 на стойността на AUC, наблюдаваните максимални плазмени концентрации са само 1,5 пъти по-високи от тези при здрави индивиди.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

След прилагането на еднократна перорална доза от 20 или 40 mg пантопразол на деца на възраст от 5-16 години AUC и C_{max} са в границите на диапазона, съответстващ на стойностите при възрастни.

След прилагането на еднократна интравенозна доза от 0,8 или 1,6 mg/kg пантопразол на деца на възраст 2-16 години не се установява съществена връзка между клирънса на пантопразол и възрастта или теглото. AUC и обемът на разпределение съответстват на тези, наблюдавани при възрастни.

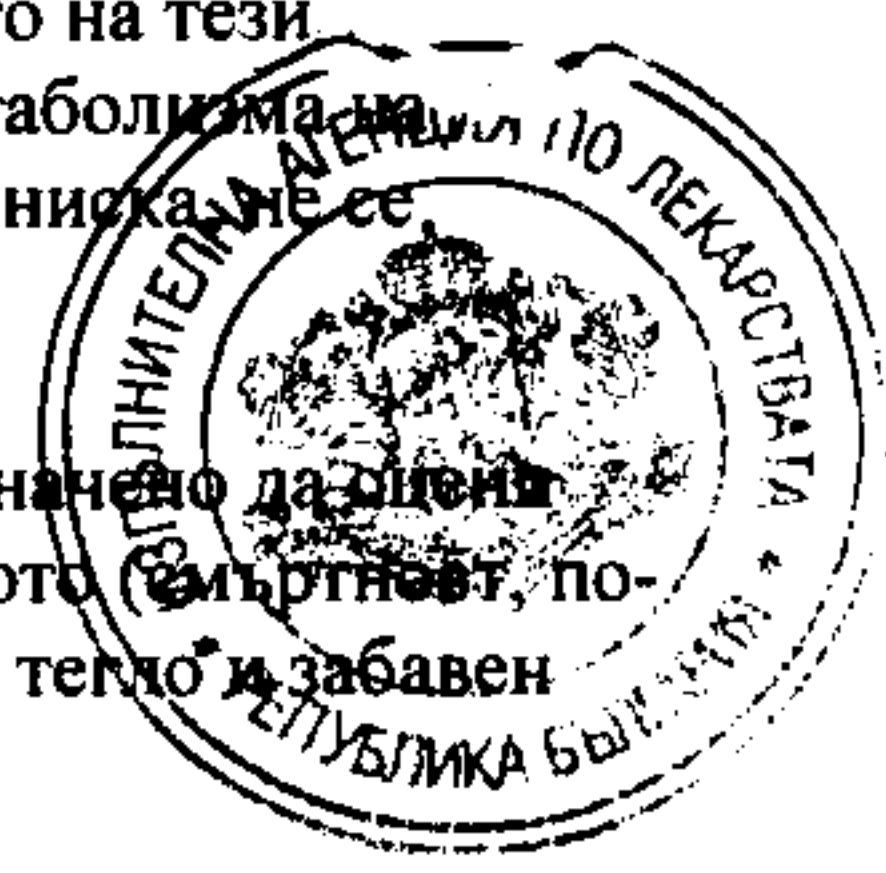
5.3. Предклинични данни за безопасност

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

В 2-годишни проучвания за карциногенност, проведени върху плъхове са открити невроендокринни неоплазми. Допълнително в горната част на стомаха при плъхове са открити сквамозноклетъчни папиломи. Механизмът, водещ до формиране на стомашни карциноиди от субституираните бензимидазоли е внимателно проучен и е направено заключение, че това е вторична реакция на силно повишените серумни нива на гастрин, настъпващи при плъхове по време на хронично високодозово третиране. В двегодишни изследвания върху гризачи е установен увеличен брой на черnodоробни тумори при плъхове и женски мишки, което е интерпретирано като следствие на високата степен на метаболизъм на пантопразол в черния дроб.

В групата плъхове, третирани с най-висока доза (200 mg/kg) е наблюдавано слабо увеличение на честотата на неопластичните изменения на щитовидната жлеза. Наличието на тези новообразувания е свързано с предизвиканите от пантопразол промени в катаболизма на тироксина в черния дроб на плъха. Тъй като при хора терапевтичната доза е ниска, не се очакват ефекти на увреждане на щитовидната жлеза.

При пери-постнаталното проучване за възпроизводство на плъхове, предназначено да оцени развитието на костите са наблюдавани признаци на токсичност на потомството (смъртност, по-ниско редно телесно тегло, по-ниско средно телесно наддаване на телесното тегло и забавен



костен растеж) при експозиция (C_{max}) приблизително 2 пъти 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 периода 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. Предишното перипостнатално проучване при плъхове при малко по-ниски дози не установява нежелани ефекти при 3 mg/kg в сравнени с ниска доза от 5 mg/kg в това проучване.

При поведените изследвания не се 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

Натриев карбонат

Натриев нишестен гликолат

Съполимер на метакрилова киселина

Калциев стеарат

Таблетно покритие:

Хипромелоза

Титанов диоксид

Талк

Макрогол 400

Натриев лаурилсулфат

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат, 30 процентна дисперсия

Пропиленгликол

Жълт железен оксид

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия за съхранение

Опаковка за блистери

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

Опаковка за таблетки HDPE

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Панразол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки по 10 броя в блистер, по три блистера в кутия

Панразол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки по 14 броя в блистер, по два блистера в кутия



Панразол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки по 28 и 30 броя в опаковка за таблетки от HDPE.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9
1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20090584

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

Дата на първо разрешаване: 15.12.2009 г.

Дата на последно подновяване: 17.12.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

