

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АЦИПАН 40 mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една гастрорезистентна таблета содржи 40 mg пантопразол во форма на пантопразол натриум сесквихидрат.

Ексципиенси

Секоја гастрорезистентна таблета содржи 2 μ g од бојата црвено Ponceau 4R (E124).

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6. 1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета.
Жолта, овална, обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари
- Рефлуксен езофагитис

Возрасни

- Ерадикација на *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) во комбинација со соодветен антибиотик кај пациенти со *H. Pylori* асоцирани улкуси.
- Гастричен и дуоденален улкус.
- Zollinger-Ellison-Синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Таблетите не треба да се цвакаат или кршат, треба да се проголтаат цели, 1 час пред јадење со малку вода.

Препорачани дози:

Возрасни и адолесценти од 12 години и постари:

Рефлуксен езофагитис

Една таблета Аципан 40 mg на ден. Во индивидуални случаevi дозата може да се удвои (да се зголеми на 2 таблети Аципан 40 mg на ден), особено ако нема одговор на друг третман. Вообичаено е потребен 4



Handwritten signature

неделен период за третман на рефлуксен езофагитис. Ако тоа не е доволно, здравувањето обично се постигнува во додатните 4 недели.

Возрасни:

Ерадикација на *Helicobacter pylori* во комбинација со два соодветни антибиотици

Кај *Helicobacter pylori* позитивни пациенти со улкус на дуоденумот и улкус на желудникот, треба да се постигне ерадикација на бактеријата со комбинирана терапија. Треба да се имаат во предвид официјалните локални водичи (на пр. национални препораки) во однос на бактериската резистентност и адекватната употреба и пропишување на антибактериски лекови. Во зависност од резистенцијата, следните комбинации можат да бидат препорачани за ерадикација на *H. pylori*:

а) два пати на ден по една таблета Аципан 40 mg
+ два пати на ден 1000 mg амоксицилин
+ два пати на ден 500 mg кларитромицин

б) два пати на ден по една таблета Аципан 40 mg
+ два пати на ден 400-500 mg метронидазол (или 500 mg тинидазол)
+ два пати на ден 250-500 mg кларитромицин

ц) два пати на ден по една таблета Аципан 40 mg
+ два пати на ден 1000 mg амоксицилин
+ два пати на ден 400-500 mg метронидазол (или 500 mg тинидазол)

Во комбинираната терапија за ерадикација на инфекцијата со *Helicobacter pylori*, втората Аципан 40 mg таблета треба да се земе 1 час пред вечерниот оброк. Комбинираната терапија генерално се применува 7 дена и може да биде продолжена за додатни 7 дена до вкупно времетраење од 2 недели. Ако со тоа не се постигне здравување на улкусот, индициран е додатен третман со пантопразол, при што треба да се земат во предвид препораките за дозирање за дуоденален и гастричен улкус.

Доколку комбинираната терапија не е во опција на пр. ако тестот за *H. pylori* е негативен, тогаш важат следниве водичи за дозирање на монотерапија со Аципан 40 mg.

Терапија на улкус на желудникот

Една таблета Аципан 40 mg на ден. Во индивидуални случаи дозата може да се удвои (да се зголеми на 2 таблети Аципан 40 mg на ден) особено ако нема одговор на друг третман. Обично е потребен 4 неделен период за третман на улкус на желудникот. Во колку тоа не е доволно, здравувањето обично се постигнува во додатните 4 недели.

Терапија на улкус на дуоденум

Една таблета Аципан 40 mg на ден. Во индивидуални случаи дозата може да се удвои (да се зголеми на 2 таблети Аципан 40 mg на ден), особено ако нема одговор на друг третман. Доодатниот улкус обично



заздравува во рамките на 2 недели. Во колку тоа не е доволно, заздравувањето обично се постигнува во додатните 2 недели.

Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки состојби на хиперсекреција

За долготраен третман на Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки состојби на хиперсекреција пациентите треба да го започнат нивниот третман со дневна доза од 80 mg (2 таблети Аципан 40 mg). Потоа дозата може да се титрира по потреба (пониска или повисока), во зависност од секрецијата на желудочна киселина. Со дози над 80 mg на ден, дозата треба да се подели и даде два пати на ден. Привременото зголемување на дозата над 160 mg пантопразол е можно но не треба да се аплицира подолго од потребата за адекватна контрола на киселината.

Траењето на третманот кај Zollinger-Ellison-овиот синдром и другите патолошки состојби на хиперсекреција не е ограничено и треба да се прилагоди според клиничките потреби.

Специјални популации

Педијатриска популација

Аципан 40 mg не се препорачува за употреба кај деца под 12 годишна возраст поради ограничените податоци за оваа возрасна група (видете дел 5.2).

Хепатални оштетувања

Дневната доза од 20 mg пантопразол (1 таблета од 20 mg) не би требало да се надминува кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб. Аципан 40 mg не смее да се користи во комбиниран третман за ерадикација на *H. Pylori* кај пациенти со умерена до тешка хепатална дисфункција бидејќи до сега нема достапни податоци за ефикасноста и безбедноста на Аципан 40 mg во комбиниран третман кај овие пациенти (видете дел 4.4).

Ренални оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена бубрежна функција. Аципан 40 mg не смее да се користи во комбиниран третман за ерадикација на *H. Pylori* кај пациенти со оштетена бубрежна функција бидејќи до сега нема достапни податоци за ефикасноста и безбедноста на Аципан 40 mg во комбиниран третман кај овие пациенти.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица (видете дел 5.2).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Хиперсензитивност кон активната супстанција, субституирани бензимидазоли или кон било која друга помошна состојка компонента на Аципан 40 mg, наведени во дел 6.1.



4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Комбинирана терапија

Во случај на комбинирана терапија, треба да се земат во предвид и збирните извештаи за особините на соодветните лекови кои треба да се користат во комбинација.

Влијание врз апсорпцијата на витамин B12

Кај пациенти со Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби кои бараат долготрајна терапија, пантопразолот како и сите лекови за блокирање на киселината, можат да ја намалат апсорпцијата на витамин B12 (цијанкобалмин) поради хипо- или ахлорхидријата. Ова треба да биде земено предвид при долготрајна терапија кај пациенти со намалени телесни резерви или ризични фактори за редуцирана апсорпција на витамин B12 или доколку се забележани соодветни клинички симптоми.

Хепатални оштетувања

Кај пациенти со сериозни црнодробни нарушувања, хепаталните ензими треба редовно да се следат за време на третманот со пантопразол, посебно при долготрајна употреба. Во случај на покачување на хепаталните ензими, терапијата треба да се прекине (видете дел 4.2).

Гастричен малигнитет

Симптоматскиот одговор кон пантопразол може да ги маскира симптомите на гастричен малигнитет, а со тоа и да ја одложи дијагнозата на истиот. Во колку е присутен било каков алармантен симптом (на пр. значајно ненамерно губење во телесна тежина, рекурентно повраќање, дисфагија, хематемеза, анемија или мелена) и кога е суспектен или присутен гастричен улкус, неопходно е да се исклучи можноста за постоење на малигнитет.

Потребни се додатни испитувања во колку симптомите перзистираат и покрај адекватната терапија.

Истовремена администрација со инхибитори на ХИВ протеаза

Истовремената администрација на пантопразол со инхибитори на ХИВ протеаза чија абсорпција зависи од гастричната pH, како атазанавир, не се препорачува, поради сигнификантно намалување на нивната биорасположливост (видете дел 4.5.)

Долготрајна терапија

При долготрајна терапија, особено кога се надминува периодот од 1 година пациентите треба да бидат под постојан надзор.

Фрактури на коски

Доколку се користат подолг временски период (> 1 година) и во големи дози, инхибиторите на протонската пумпа може да го зголемат



ризикот од фрактури на колкот, зглобовите и `рбетот, претежно кај постарите лица или кај пациенти со други познати фактори на ризик. Студиите со набљудување укажуваат на тоа дека инхибиторите на протонската пумпа може да го зголемат вкупниот ризик од фрактури од 10-40%. Дел од ова зголемување може да се должи на други фактори на ризик. Пациентите со ризик од остеопороза треба да добијат заштита според сегашните клинички упатства и треба да примаат соодветна доза на витамин Д и калциум.

Хипомагнезимија

Биле пријавени тешки форми на хипомагнезимија кај пациенти кои примале инхибитори на протонска пумпа како што е пантопразол во период од 3 месеци и во повеќето случаи, до една година. Може да се појават сериозни манифестации на хипомагнезимија како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, вртоглавица и вентрикуларна аритмија, симптомите се појавуваат неприметно и може да се занемарат. Кај поголем број на пациенти состојбата се подобрила после прекин на третманот со инхибитори на протонска пумпа и надоместување на магнезиумот.

Здравствените работници треба периодично да вршат мерења на нивоата на магнезиум пред и за време на третманот со инхибитори на протонска пумпа, кај пациентите за кои се очекува да бидат на пролонгирана терапија, или се на комбинирана терапија со ППИ и дигоксин или лекови кои може да предизвикаат хипомагнезимија (на пр. диуретици).

Гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии

Третманот со Аципан 40 mg може лесно да го зголеми ризикот од гастроинтестинални инфекции како што се инфекции со *Salmonella* и *Campylobacter* или *C.difficile*.

Субакутен кожен лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонската пумпа се поврзани со многу ретки случаи на SCLE. Ако се појават лезии, особено на области на кожата изложени на сонце, и ако тоа е придружено со артралгија, пациентот треба да побара веднаш медицинска помош и професионалните здравствени работници да ја разгледаат можноста за запирање на употребата на пантопразол. Појавата на SCLE по претходен третман со инхибитор на протонска пумпа може да го зголеми ризикот од SCLE со другите инхибитори на протонската пумпа.

Интерференција со лабораториски тестови

Покачен Хромограин А (CgA) може да интерферира при испитувањата за неуроендокрини тумори. За да се избегне ова треба да се прекине употребата на Аципан 40 mg барем 5 дена пред да се врши мерење на Хромограин А (CgA) (видете дел 5.1.) Доколку вредностите за Хромограин А (CgA) не се вратат на референтни вредности после иницијалните мерења, мерењата треба да се повторат 4 дена после прекин на терапијата со инхибитори на протонска пумпа.

Лекот содржи супстанција за боење црвено Ponceau 4R (E124), која



може да предизвика алергиски реакции.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Лекови со pH зависна апсорпција

Поради изразитата и долготрајна инхибиција на желудочната секреција на киселина, пантопразол може да ја намали апсорпцијата на лекови чија биорасположивост е pH- зависна, на пр. некои азоло антифунгални лекови како што се кетоконазол, итраконазол, посаконазол и други лекови како ерлотиниб.

ХИВ протеаза инхибитори

Истовремена употреба на атазанавир и други ХИВ-лекови чија апсорпција е pH зависна со инхибитори на протонска пумпа може да резултира со последователно намалување на биорасположивоста на овие ХИВ лекови и може да влијае на нивната ефикасност. Поради тоа, истовремена администрација на инхибитори на протонска пумпа со атазанавир не се препорачува (видете дел 4.4). Доколку комбинацијата на ХИВ протеаза инхибитори и ППИ е неизбежна, препорачливо е клиничко мониторирање. Дневната доза од 20mg пантопразол не смее да се надминува. Дозата на ХИВ протеаза инхибиторот можеби ќе треба да се прилагоди.

¶

Кумарински антикоагуланси (фенпрокумон или варфарин)

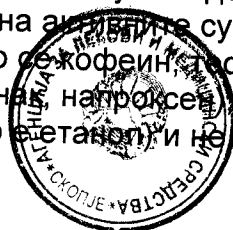
Истовремена администрација на пантопразол со варфарин или фенпрокумон, не покажале промена на фармакокинетиката на варфарин, фенпрокумон или INR. Меѓутоа постојат случаеви на зголемено протромбинско време и INR при истовремена употреба на ППИ со варфарин или фенпрокумон, што може да доведе до абнормално крварење дури и смрт. Пациентите кои истовремено примаат ППИ и варфарин или фенпрокумон, треба да бидат мониторирани за зголемено протромбинско време и INR.

Други интеракциони студии

Пантопразол екстензивно се метаболизира во црниот дроб со помош на ензимскиот систем цитохром P450. Главен метаболитен пат е деметилација преку CYP2C19, а другиот метаболитен пат вклучува оксидација преку CYP3A4.

Интеракционите студии со лековите чиј метаболизам се одвива преку овие патишта, како што се карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и оралните контрацептиви кои содржат левоноргестрел и етинил естрадиол не покажале клинички сигнификантни интеракции. Интеракција на пантопразол со други лекови кои се метаболизираат преку истиот ензимски систем не смее да биде исклучена.

Резултатите од повеќе интеракциони студии покажуваат дека пантопразол нема ефект на метаболизмот на активните супстанции кои се метаболизираат преку CYP1A2 (како што се кофеин, теофилин), CYP2C9 (како што се пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (како што е метопролол), CYP2E1 (како што е метанол) и не интерферира



со п-гликопротеин поврзаната апсорбција на дигоксин.

Не се регистрирани интеракции при истовремена администрација со антациди.

Исто така се спроведени интеракциони студии со администрација на пантопразол истовремено со неколку антибиотици (кларитромицин, метронидазол, амоксицилин). Не се регистрирани клинички значајни интеракции.

Лекови кои го инхибираат или индуцираат CYP2C19:
Инхибитори на CYP2C19 како флувоксамин може да ја зголемат системската изложеност на пантопразол. Намалување на дозата треба да се земе во предвид кај пациенти кои долго време се на терапија со пантопразол или кај пациенти со хепатално нарушување.
Ензимските индуктори кои ги афектираат CYP2C19 и CYP3A4 како рифампицин и кантарион може да ја намалат плазматската концентрација на инхибиторите на протонската пумпа кои се метаболизираат преку овие ензимски системи.

Метотрексат

При истовремена употреба на инхибитори на протонска пумпа со метотрексат (300 mg), било забележано зголемување на нивото на метотрексат кај некои пациенти. Поради ова, при случаи каде се употребуваат високи дози на метотрексат, пр. канцер и псоријаза, треба да се размисли за привремено прекинување на терапијата со пантопразол.

4. 6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Малкуте достапни податоци за бремени жени (помеѓу 300-1000 резултати), не укажале на малформативна или фето/неонатална токсичност.

Студиите на животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Како мерка на претпазливост, препорачливо е пантопразол да не се користи за време на бременост.

Доење

Студиите на животни покажале дека пантопразолот се излучува во мајчиното млеко, а е регистрирано и излучување во мајчиното млеко кај луѓето. Според тоа, треба да се донесе одлука за тоа дали да се продолжи или прекине доењето или пак да се продолжи или прекине третманот со пантопразол, земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со пантопразол за мајката.

Фертилитет

Во студиите кај животни не е забележано нарушување на фертилитетот при терапија со пантопразол (видете дел 5.3.)



4. 7. ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Пантопразол нема, или има незначајно влијание врз способноста за возење или управување со машини.

Може да се јават несакани дејства како што се зашеметеност и нарушен вид (видете дел 4.8). Пациентите кај кои ќе се случат овие несакани дејства, не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Се очекува дека кај околу 5% од пациентите може да се јават несакани дејства од лекот. Најчести несакани дејства се дијареа и главоболка и се јавуваат кај околу 1% од пациентите.

Несаканите дејства кои може да се појават за време на терапијата со пантопразол се поделени во следниве групи, по редослед на честотата на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

За сите несакани дејства кои се регистрирани пост-маркетиншки, не е можно да се одреди фреквенцијата на јавување поради што се наведени со непозната фреквенција на јавување.

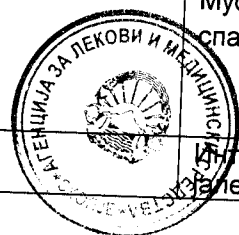
Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Табела 1. Несакани дејства на пантопразол забележани за време на клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство.

Органски систем	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Агранулоцитоза	Тромбоцитопенија, леукопенија, панцитопенија	
Нарушувања на имуниот систем			Преосетливост (вклучувајќи анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушувања на метаболизмот и			Хиперлипидемија и покачување на мастите		Хипонатремија, хипомагнезмија (видете го делот 4.4),



исхраната			(триглицериди, холестерол); промени во телесната тежина		хипокалцемија ⁽¹⁾ , хипокалемија
Психијатриски нарушувања		Нарушување на сонот	Депресија (и сите влошувања)	Дезориентација (и сите влошувања)	Халуцинации: конфузија (особено кај предиспониран и пациенти, како и влошување на овие симптоми кога постојат од претходно)
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка; замаеност	Нарушувања во осетот за вкус		Парестезија
Нарушувања на очите			Нарушен вид/заматен вид		
Гастро-интестинални нарушувања	Бенигни полипи на стомакот	Дијареа; гадење/повраќање; надуеност на стомакот и гасови; констипација; сува уста; болка и нелагодност во стомакот.			
Хепато-билијарни нарушувања		Зголемени хепатални ензими (трансаминази, γ-GT)	Зголемен билирубин		Хепато-целуларна повреда; жолтица; хепато-целуларна слабост
Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво		Исип/ерзантем/ерупција; пруритус	Уртикарија; ангиоедем		Stevens-Johnson-ов синдром; Lyell-ов синдром; Erythema multiforme; фотосензитивност, субакутен кожен лупус еритематозис (SCLE) (видете дел 4.4)
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво		Фрактури на колковите, зглобовите или 'рбетот (видете го делот 4.4)	Артралгија; миалгија		Мускулен спазам ⁽²⁾
Бубрежни и уринарни					Интерстицијален нефритис



заболувања					(со можна прогресија до ренална инсуфициенциј а).
Нарушувања на репродуктив-ниот систем и градите			Гинекомастија		
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација		Астенија, замор и малаксаност	Зголемувања на телесната температура, периферни едеми		

¹Хипокалцемија асоцирана со хипомагнезмија

²Мускулен спазам како последица на електролитен дисбаланс

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптомите на предозирање кај луѓе не се познати. Интравенската употреба на пантопразол во дози до 240 mg во тек на 2 минути покажала добра подносливост.

Бидејќи пантопразолот се врзува за протеините во голема мерка, не е погодна дијализа.

Во случај на предозирање со клинички знаци на интоксикација, не можат да се препорачаат некои други мерки освен симптоматски и супортивен третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

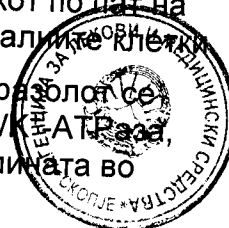
5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: инхибитори на протонската пумпа
АТС код: A02BC02

Механизам на дејство

Пантопразолот претставува супституиран бензимидазол кој ја инхибира секрецијата на хлороводородната киселина во стомакот по пат на специфична блокада на протонската пумпа во париеталните клетки.

Во киселата средина на париеталните клетки, пантопразолот се претвара во активна форма и го инхибира ензимот H⁺/K⁺ АТФаза, односно финалниот стадиум од создавањето на киселината во



стомакот. Инхибицијата зависи од дозата и е поврзана и со базалната и со стимулираната секреција на киселина. Кај поголемиот дел од пациентите, симптомите исчезнуваат по 2 недели. Како што е случај и со другите инхибитори на протонска пумпа и со H_2 рецепторните блокатори, терапијата со пантопразол ја намалува киселоста во стомакот и со тоа се зголемува нивото на гастрин пропорционално со намалување на киселоста. Зголемувањето на гастринот е реверзибилно. Бидејќи пантопразолот се врзува за ензимот дистално од клеточниот рецептор, неговото влијание врз секрецијата на хлороводородната киселина е независно од стимулацијата која ја вршат другите супстанции (ацетилхолин, хистамин, гастрин). Ефектот е ист без разлика на тоа дали препаратот ќе се даде орално или интравенски.

Фармакодинамски карактеристики

Вредностите на гастрин на гладно се зголемуваат под дејство на пантопразол. За време на краткотрајна употреба, во повеќето случаи не ја надминуваат горната нормална граница. За време на долготраен третман, во најголемиот дел од случаите, нивоата на гастрин се удвојуваат. Сепак, само во поединечни случаи беше забележано прекумерно зголемување. Како резултат на тоа, за време на долготраен третман, во мал број случаи беше забележано благо до умерено зголемување на бројот на специфични ендокрини (ECL) клетки во стомакот (слично на аденоматоидна хиперплазија). Сепак, според досегашните испитувања кај луѓето не беше утврдено формирање на карциноидни прекурсори (атипична хиперплазија) или гастрични карциноиди како што тоа беше забележано за време на експериментите со животни (видете дел 5.3).

Во согласност со резултатите добиени од испитувањата на животни, не може да се исклучи влијанието врз ендокрините параметри на тироидната жлезда за време на долготрајниот третман со пантопразол кој трае повеќе од една година.

□а време на третман со антисекреторни медицински продукти нивото на гастрин се зголемува поради намалена секреција на желудочна киселина Исто така вредностите за CgA се зголемуваат. Зголемени вредности на CgA можат да интерферираат со испитувањата за неуроендокрини тумори.

Достапните податоци сугерираат на тоа дека третманот со инхибитори на протонска пумпа треба да се прекине 5 дена до 2 недели пред мерење на вредностите за CgA. Ова овозможува вредностите за CgA кои биле покачени поради третман со ППИ да се вратат во нормала.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Пантопразол брзо се апсорбира и ја постигнува највисоката концентрација во плазмата после еднократна орална доза од 40 mg. Највисоката концентрација во серумот од околу 2 – 3 mg/ml во просек се постигнува за околу 2,5 часови по употребата, и таа вредност не се менува после повеќе примени.

Фармакокинетиката не варира после еднократна и повеќекратна



администрација. Во дозиран ранг од 10 до 80 mg, плазматската кинетика на пантопразол е линеарна како после орална така и после интравенска администрација.

Апсолутната биорасположивост од таблетите изнесува околу 77%. Истовременото земање на храна не влијае на вредностите на AUC и C_{max}, а со тоа и на биорасположивоста.

Единствена варијабилност при истовремено земање на храна е зголемувањето на времето за овие параметри.

Дистрибуција

Пантопразолот се врзува за плазма протеините во околу 98%. Волуменот на дистрибуција изнесува околу 0.15 l/kg.

Биотрансформација

Оваа супстанција скоро целосно се метаболизира во црниот дроб. Главен метаболит е деметилација преку CYP2C19 со последователна сулфатна конјугација, а останатите метаболни патишта вклучуваат оксидација преку CYP3A4.

Елиминација

Терминалниот полуживот изнесува околу 1 час и клиренсот е околу 0.1 l/h/kg. Забележани се неколку случаи со одложена елиминација. Поради специфичното врзување на пантопразолот за протонската пумпа од париеталната клетка, полу-животот на елиминација не соодветствува со многу подолготрајното дејство (инхибиција на секреција на киселина). Главниот пат на екскреција на метаболитите на пантопразолот вклучува елиминација преку бубрезите (околу 80%), а остатокот се елиминира преку фецесот. Главен метаболит и во плазмата и во урината е десметилпантопразол кој е конјугиран со сулфати. Полу-животот на главниот метаболит (околу 1.5 часа) не е многу подолг од оној на пантопразолот.

Специјални популации

Слаби метаболизери

Кај околу 3% од Европската популација постои недостаток на функционален CYP2C19 ензим и тие се наречени слаби метаболизери. Кај овие индивидуи, метаболизмот на пантопразол е најверојатно главно катализиран од CYP3A4. По администрација на еднократна доза од 40 mg пантопразол, просечната површина под кривата плазма концентрација-време беше околу 6 пати повисока кај слабите метаболизери во споредба со индивидуите кои имаат функционален CYP2C19 ензим (силни метаболизери). Просечните максимални плазма концентрации биле зголемени за околу 60%. Овие наоди немаат влијание врз начинот на администрација на пантопразол.

Нарушена функција на бубрезите

Не е потребно намалување на дозата кога пантопразолот се администрира кај пациенти со нарушена функција на бубрезите (вклучувајќи и пациенти на дијализа). Како што е случај и кај здравите индивидуи, полуживотот на пантопразол е краток. Само многу мали количини на пантопразол се дијализираат. Иако главниот метаболит



има умерено продолжен полу-живот (2 до 3 часа), екскрецијата е сепак брза, а со тоа и не постои можност за акумулација.

Нарушена функција на црн дроб

Иако кај пациентите со хепатална цироза (класа А и В во согласност со Child), вредностите на полу-животот се зголемуваат за помеѓу 7 и 9 часа и AUC вредностите се зголемуваат за фактор од 5 до 7, максималната концентрација во плазмата се зголемува само малку за фактор од 1.5 во споредба со здрави индивидуи.

Постари пациенти

Исто така, не е клинички значајно благото зголемување на AUC и C_{max} кај постари волонтери во споредба со помладите.

Педијатриска популација

По администрацијата на еднократни орална дози од 20 или 40 mg пантопразол кај деца на возраст од 5 – 16 години, вредностите за AUC и C_{max} биле во рангот кој кореспондира со вредностите кај возрасните.

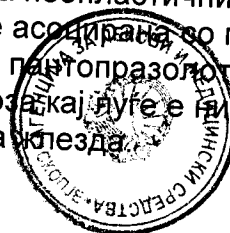
По администрацијата на еднократни интравенски дози од 0.8 или 1.6 mg/kg пантопразол кај деца на возраст од 2 – 16 години, не е забележана значајна поврзаност помеѓу клиренсот на пантопразол и возраста или тежината. AUC и волуменот на дистрибуција биле во согласност со податоците кај возрасните.

5. 3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Предклиничките податоци не покажале посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедност, токсичност при повторени дози и генотоксичност.

За време на 2 годишната студија за испитување на карциногеност кај стаорци биле утврдени неуроендокрини неоплазми. Исто така, во предниот дел од стомакот кај стаорците биле пронајдени сквамозни клеточни папиломи. Механизмот кој води до формирање на гастрични карциноиди под дејство на супституираните бензимидазоли бил внимателно истражуван и довел до заклучок дека се работи за секундарна реакција на масивно зголемените нивоа на гастрин во серумот кои се појавуваат кај стаорците за време на терапијата. Во две годишната студија кај глодари, забележано е зголемување на бројот на хепатални тумори кај стаорците и женките глвци што се смета дека е поради високата стапка на метаболизирање на пантопразолот во црниот дроб.

Во групата на стаорци на кои им била давана највисока доза (200 mg/kg) забележано е благо зголемување на неопластичните промени на тироидеата. Појавата на овие неоплазми е асоцирана со промените во распаѓањето на тироксинот индуцирани од пантопразолот во црниот дроб на стаорците. Бидејќи терапевската доза кај луѓе е ниска, не се очекуваат несакани дејства врз тироидната жлезда.



За време на студиите со животни за испитување на влијанието врз репродукцијата, биле забележани знаци на блага фетотоксичност при дози над 5 mg/kg. Истражувањата не покажале докази за нарушена плодност или тератогеност.

Исто така, била испитувана пенетрација низ плацентата кај стаорци и е утврдено дека се зголемува со напредната гестација. Како резултат на тоа, концентрацијата на пантопразол во фетусот се зголемува кратко пред породувањето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

Калциум стеарат

Микрокристална целулоза

Кросповидон (тип А) Хидроксипропилцелулоза (тип EXF)

Безводен натриум карбонат

Колоидна, безводна силика

Обвивка

Хипромелоза

Железен оксид жолт (E172)

Макрогол 400

Метакрилна киселина-етил акрилат кополимер (1:1)

Полисорбат 80

Црвено Ропсеаи 4R (E124)

Кинолин жолт (E104)

Натриум лаурилсулфат

Титаниум диоксид (E171)

Триетил цитрат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6. 3. РОК НА УПОТРЕБА

Аципан 40mg x 14 таблети- 3 години

Аципан 40mg x 28 таблети - 2 години

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6. 4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни упатства за чување.

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6. 5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

Кутија со 14 таблети во блистер пакување

Кутија со 28 таблети во блистер пакување.



7. **НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр. 33, Скопје, Р.Македонија
8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
Аципан 40 mg x 14 таблети:
Аципан 40 mg x 28 таблети:
9. **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
Ноември 2012, Февруари 2017 година
10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Септември 2017 година

