

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

PANDEV 20 mg pantoprazole гастрорезистентни таблети 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PANDEV 20 mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја гастрорезистентна таблета содржи 20 mg пантопразол (како 22.56 mg пантопразол натриум сесквихидрат).

Ексципиенси

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6. 1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета.

Светло жолта, обложена таблета со хомоген изглед

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Pandev е индициран за употреба кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари за:

- Симптоматска гастроезофагеална рефлуксна болест.
- Долготраен третман и превенција на релапси на рефлуксен езофагитис

Возрасни

Pandev е индициран за употреба кај возрасни за:

- Превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од не-селективни нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs) кај пациенти со ризик кај кои е потребен континуиран третман со NSAID (види дел 4.4).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари:

Симптоматска гастроезофагеална рефлуксна болест

Препорачана перорална доза е една гастрорезистентна таблета Pandev 20 mg на



ден. Исчезнување на симптомите обично се постигнува за 2-4 недели. Ако ова не е доволно, заздравувањето вообичаено се постигнува за следните 4 недели. Кога ќе исчезнат симптомите, контролата на повторното враќање на симптомите може да се постигне со режим на терапија по потреба со 20 mg еднаш на ден. Преминување на континуирана терапија може да дојде во предвид во случај на недоволна контрола на симптомите при режим на терапија по потреба.

Долготраен третман и превенција на релапс на рефлуксен езофагитис

За долготраен третман, се препорачува доза на одржување од една гастрорезистентна таблета Pandev од 20 mg на ден и зголемување на 40 mg на ден ако се појави релапс. За овој случај на располагање е Pandev 40 mg. По заздравувањето од релапсот дозата повторно може да се намали на 20 mg пантопразол.

Возрасни:

Превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од неселективни нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) кај пациенти со ризик на кои им е потребен континуиран третман со NSAID

Препорачана орална доза е една гастрорезистентна таблета Pandev 20 mg на ден.

Пациенти со хепатални оштетувања

Дневната доза од 20 mg пантопразол не би требало да се надминува кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб (види дел 4.4)..

Пациенти со ренални оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена бубрежна функција (види дел 5.2).

Постари лица

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

Педијатриска популација

Pandev 20 mg не се препорачува за употреба кај деца под 12 годишна возраст поради ограничените податоци за оваа возрастна група (видете дел 5.2).

Начин на употреба

Перорална употреба.

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

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Хиперсензитивност кон активната супстанција, супституирани бензимидазоли или кон било која друга помошна составна компонента во лекот наведени во делот 6.1

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

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, Pandev 20 mg треба да се прекине (види дел 4.2).

Истовремена администрација со NSAID

Употребата на Pandev 20 mg како превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од неселективните нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID) би требало да се ограничи на пациенти на кои им е потребен континуиран NSAID третман и имаат зголемен ризик да развијат гастроинтестинални компликации. Зголемениот ризик би требало да се определи според индивидуалните фактори на ризик, т.е. големата возраст (>65 години), историја на гастрични или дуоденални улкуси или горно гастроинтестинално крварење.

Желудочен малигнитет

Симптоматскиот одговор на пантопразол може да ги маскира симптомите на желудочен малигнитет и може да го одложи поставувањето на дијагнозата. Доколку е присутен било каков алармантен симптом (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 доколку симптомите перзистираат и покрај адекватната терапија.

Истовремена администрација со HIV протеаза инхибитори

Истовремената администрација на пантопразол не се препорачува со HIV протеаза инхибитори чија што апсорбција зависи од киселоста на интрагастричниот pH како што се атазанавир, поради значајното намалување на биорасположивоста (види дел 4.5).

Влијание врз апсорбцијата на витамин B12

Кај пациентите со Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби кои бараат долготраен третман, 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 кај пациенти со намалени телесни резерви или ризик фактори за намалена апсорбција на витамин B12 при долготрајна терапија или ако се регистрираат соодветни клинички симптоми.

Долготрајна терапија

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

Гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии

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

Хипомагнезијемија

Тешка хипомагнезијемија е регистрирана кај болни кои најмалку 3 месеци, а во повеќето случаи година дена, се лекувани со инхибитор на протонската пумпа каков што е пантопразол. Може да се јават сериозни симптоми на хипомагнезијемија како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, заменост и вентрикуларни аритмии, но и нивното настанување може да биде маскирано и поради тоа да останат занемарени. Кај повеќето болни хипомагнезијемијата се подобрува после супституциона примена на магнезиум и прекин со лекувањето на инхибитори на протонска пумпа.

Кај болните кај кои се очекува продолжено лекување или кои земаат инхибитори на протонска пумпа со дигоксин или лекови кои може да предизвикаат





1875

1875
1875
1875

хипомагнезијемија (пример диуретици), лекарите мора да сметаат на одредување на нивото на магнезиум пред започнувањето на лекување со инхибитори на протонска пумпа, како и периодично во текот на лекувањето.

Ризик од фрактури

Инхибиторите на протонска пумпа, посебно ако се применуваат во високи дози и во тек на долг временски период (>1 година), може умерено да го зголемат ризикот од фрактури на колкот, метакарпалните коски на шаката и карлицата, главно кај постарите лица или ако се присутни и други потврдени фактори на ризик. Опсервациските испитувања покажуваат дека инхибиторите на протонска пумпа може да го зголемат севкупниот ризик од фрактури за 10-40%. Ова зголемување во некои случаи може да биде предизвикано од други ризик фактори. Болните со ризик од остеопороза треба да добијат посебна нега во склад со актуелните клинички насоки и превентивно да земаат дози на витамин Д и калциум.

Суабакутен кутан лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонска пумпа се асоцирани со многу ретки случаи на SCLE. Ако дојде до негова појава, особено на површините експонирани на сонце и ако е проследен со артралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош, а здравствениот работник треба да го има во предвид прекинувањето на употребата на Pandev. SCLE после претходен третман со инхибитор на протонска пумпа може да го зголеми ризикот од SCLE со други инхибитори на протонска пумпа.

Интерференција со лабораториски тестови

Зголемено ниво на хромогранин А (CgA) може да интерферира со испитувањата за невроендокрини тумори. За избегнување на оваа интерференција, третманот со Pandev треба привремено да се прекине најмалку 5 дена пред одредувањето на CgA (Видете дел 5.1). Ако нивоата на CgA и гастрин не се вратат во референтниот ранг по иницијалното мерење, мерењата треба да се повторат 14 дена по прекинувањето на третманот со инхибитор на протонската пумпа.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Медициски производи со рН-зависна апсорбциона фармакокинетика

Поради изразитата и долготрајна инхибиција на желудечната секреција на киселина, пантопразол може да влијае на абсорпцијата на лекови чија биорасположивост е рН-зависна, пр. некои азоле антифунгални лекови како што се кетоназол, итраконазол, посаконазол и други лекови како што е ерлотиниб.

HIV-протеаза инхибитори

Истовремената администрација на пантопразол не се препорачува со HIV протеаза инхибитори чија што апсорбција зависи од киселоста на интрагастричниот рН како што се атазанавир, поради значајното намалување на биорасположивоста (види дел 4.5).

Ако комбинацијата на HIV протеаза инхибитори со инхибитор на протонска пумпа се смета за неизбежна, се препорачува внимателен клинички мониторинг (пр. вирусно оптоварување). Дозата на пантопразол од 20 mg на ден не треба да се надминува. Може да биде потребно прилагодување на дозата на HIV-протеаза инхибиторите.

Кумарински антикоагуланси (фенпрокумон или варфарин)

Истовремената администрација на пантопразол со варфарин или фенпрокумон не влијаела на фармакокинетиката на варфарин, фенпрокумон или INR. Меѓутоа,



пријавени се случаи на зголемен INR и протромбинско време кај пациенти кои примале истовремено инхибитори на протонска пумпа и варфарин или фенпрокумон. Зголемувањето на INR и протромбинското време може да доведат до абнормално крварење, па дури и смрт. Поради тоа, кај пациенти кои се третираат со пантопразол и варфарин или фенпрокумон потребно е да се мониторираат INR и протромбинското време.

Метотрексат

Пријавено е дека истовремената употреба на високи дози на метотрексат (пр. 300 mg) и инхибитори на протонската пумпа го зголемува нивото на метотрексат кај некои пациенти. Поради тоа, кога се користат високи дози на метотрексат, како на пример кај канцер и псоријаза, треба да се има привремено прекинување на употребата на пантопразол.

Други интеракциони студии

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

Интеракциите на пантопразол со други медицински производи или соединенија кои се метаболизираат преку истиот ензимски систем не може да се исклучат.

Резултатите од повеќе интеракциони студии покажуваат дека пантопразол нема ефект на метаболизмот на активните супстанции кои се метаболизираат преку CYP2C19 (како што се кофеин, теофилин), CYP2C9 (како што се пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (како што е метопролол), CYP2E1 (како што е етанол) 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 (klaritromicin, метронидазол, амоксицилин). Не се регистрирани клинички значајни интеракции.

Медицински производи кои го инхибираат или индуцираат CYP2C19

Инхибиторите на CYP2C19 како што е флувоксамин, може да ја зголемат системската експозиција на пантопразол. Треба да се има во предвид намалување на дозата кај пациентите кои се на долготраен третман со високи дози на пантопразол или оние со хепатални оштетувања.

Ензимските индуктори кои влијаат на CYP2C19 и CYP3A4 како што се рифампицин и кантарион (*Hypericum perforatum*) може да ги намалат плазматските концентрации на инхибиторите на протонска пумпа кои се метаболизираат преку овие ензимски системи.

4. 6. ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Умерена количина на податоци од бремени жени (помеѓу 300-1000 бремености со породување) не укажуваат на малформативна или фето/неонатална токсичност на пантопразол.

Анималните студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3).

Како мерка на претпазливост се препорачува избегнување на употребата на пантопразол во текот на бременоста.

Лактација



Студиите на животни покажале дека пантопразолот се излачува во мајчиното млеко. Информациите за екскреција на пантопразол во хуманото млеко се инсуфициентни, но се пријавени случаи на екскреција во хуманото млеко. Ризикот по новороденчето/доенчето не може да се исклучи. Поради тоа, треба да се донесе одлука за тоа дали да се продолжи или прекине доењето или пак да се продолжи или прекине третманот со Pandev, земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со Pandev за мајката.

Фертилитет

Нема податоци за оштетување на фертилитетот по администрација на пантопразол во анималните студии (види дел 5.3).

4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Пантопразол има минорно или незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Несакани реакции како што се замаеност и нарушувања на видот може да се јават (види дел 4.8). Кај пациентите кај кои ќе се јават овие несакани не треба да возат или 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.

Во табелата подолу се наведени несаканите реакции кои се пријавени со пантопразол, рангирани според следната класификација на фреквенции:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$),
- 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 на фреквенции, 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.

Систем орган класа	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Агранулозитоза	Тромбоцитопенија, леукопенија, панцитопенија	
Нарушувања на имуниот систем			Преосетливост (вклучувајќи анафилактични реакции и анафилактичен шок)		



Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Хиперлипидемии и покачување на мастите (триглицериди, холестерол); Промени во телесната тежина		Хипонатремија Хипомагнезијемија (видете дел 4.4) Хипоклацемија ⁽¹⁾ Хипокалемија
Психијатриски нарушувања		Нарушување на сонот	Депресија (и/или влошување)	Дезориентација (и/или влошување)	Халуцинации: Конфузија (особено кај предиспони-рани пациенти, како и влошување на овие симптоми кога постојат од претходно)
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка; замаеност	Нарушувања во вкусот		Парестезии
Нарушувања на очите			Нарушен вид/ заматен вид		
Гастроинтестинални нарушувања	Полипи на жлездите на фундусот (бенигни)	Дијареа; Гадење/ повраќање; Надуеност на стомакот и гасови; Опстипација Сува уста; Болка и нелагодност во стомакот.			
Хепатобилијарни нарушувања		Покачени хепатални ензими (трансаминази, γ -GT)	Покачен билирубин		Хепато-целуларна повреда; Жолтица; Хепато-целуларна слабост
Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво		Осип/ егзантем/ ерупција; Пруритус	Уртикарија; Ангиедем		Stevens-Johnson-ов синдром; Lyell-ов синдром; Erythema multiforme; Фотосензитивност Субакутен кутан лупус еритематосус (види дел 4.4)
Мускуло-скелетни и сврзно-ткивни нарушувања		Фрактури на колкот, метакарпалните коски на шаката и карлицата (видете дел 4.4)	Артралгија; Миалгија		Мускулни спазми ⁽²⁾
Бубрежни и уринарни заболувања					Интерстицијален нефритис (со можна прогресија до ранална инсуфициенција)
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			Гинекомастија		



Општи нарушувања и состојби на местото на апликација		Астенија, замор и малаксаност	Покачување на телесната температура Периферни едеми		
--	--	-------------------------------	--	--	--

^{1.} Хипоклацемија пропратена со хипомагнеземија

^{2.} Мускулни спазми како последица на електролитни нарушувања

Пријавување на суспектни несакани реакции

Несаканите дејства 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/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптомите на предозирање кај луѓе не се познати.

Системската експозиција до 240 mg во тек на 2 минути покажала добра подносливост.

Бидејќи пантопразолот во голем процент се врзува за плазматските протеини, 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
АТC 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^+-ATP аза, 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 перорално или интравенски.

Фармакодинамски ефекти

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 (погледнете во 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.

Во текот на третманот со антисекреторни лекови нивото на серумски гастрин се зголемува како одговор на намалената секреција на киселина. Хромограин А (CgA) исто така се зголемува поради намалениот гастричен ацидитет. Зголеменото ниво на CgA може да интерферира со испитувањата за невроендокрини тумори.

Достапните публикувани податоци сугерираат дека инхибиторите на протонската пумпа треба да се прекинат помеѓу 5 дена и две недели пред одредувањето на вредностите на CgA. Ова овозможува нивото на CgA кое можеби било зголемено по третманот со инхибитор на протонска пумпа да се врати во референтниот ранг.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Пантопразол брзо се апсорбира и ја постигнува највисоката концентрација во плазмата после еднократна орална доза од 20 mg. Највисоката концентрација во серумот од околу 1 – 1.5 µg/ml во просек се постигнува за околу 2.0-2,5 часови по употребата, и таа вредност не се менува после повеќе примени.

Фармакокинетиката не варира после еднократна и повеќекратна администрација. Во дозажен 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

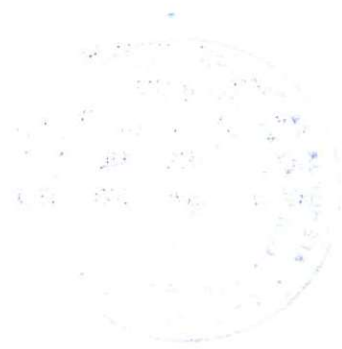
Оваа супстанција скоро целосно се метаболизира во црниот дроб. Главен метаболитен пат е деметилација преку CYP2C19 со последователна сулфатна конјугација, а останатите метаболити патишта вклучуваат оксидација преку CYP3A4.

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, полуживотот 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 фекасот. Главен метаболит и во плазмата и во урината е десметилпантопразол кој е конјугиран со сулфати. Полу-животот на главниот метаболит (околу 5 часа) не е многу подолг од оној на пантопразолот.





Специјални популации

Спори 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 еднакратна 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 имаа функционален CYP2C19 ензим (силни метаболизери). Просечните максимални плазма концентрации биле зголемени за околу 60%. Овие наоди немаат влијание врз начинот на администрација на пантопразол.

Ренални оштетувања

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.

Хепатални оштетувања

Иако кај пациентите со хепатална цироза (класа А и В во согласност со Child), вредностите на полу-животот се зголемуваат за помеѓу 3 и 6 часа и AUC вредностите се зголемуваат за фактор од 3 до 5, максималната концентрација во плазмата се зголемува само малку за фактор од 1.3 во споредба со здрави индивидуи.

Постари лица

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 еднакратни орална дози од 20 или 80 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 еднакратни 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 глупци 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 тераписката 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

Натриум карбонат, анхидриран

Манитол

Кросповидон

Натриум лаурилсулфат

Поливинил пиролidon

Калциум стеарат

Интермедиерна облога: OPADRY YELLOW (II HP 85F22138)

Гастрорезистентна облога: ACRYL EZE YELLOW (93092052)

Симетикон

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3. РОК НА УПОТРЕБА

36 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

PA/ALU/PVC/алуминиум блистер

Големина на пакување: 28 гастрорезистентни таблети

6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Нема посебни препораки.

Неискористениот лек или отпаден материјал да се уништи согласно законската регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

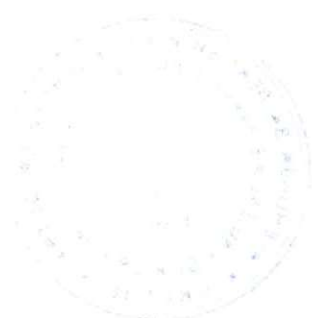
РИФАМ доо,

ул. „Мара Угринова“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ





11.12.2014г.

10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Јули 2019



**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

PANDEV 20 mg
pantoprazole
гастрорезистентни таблети 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PANDEV 20 mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја гастрорезистентна таблета содржи 20 mg пантопразол (како 22.56 mg пантопразол натриум сесквихидрат).

Ексципиенси

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6. 1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета.

Светло жолта, обложена таблета со хомоген изглед

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4. 1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Pandev е индициран за употреба кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари за:

- Симптоматска гастроезофагеална рефлуксна болест.
- Долготраен третман и превенција на релапси на рефлуксен езофагитис

Возрасни

Pandev е индициран за употреба кај возрасни за:

- Превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од не-селективни нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs) кај пациенти со ризик кај кои е потребен континуиран третман со NSAID (види дел 4.4).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари:

Симптоматска гастроезофагеална рефлуксна болест

Препорачана перорална доза е една гастрорезистентна таблета Pandev 20 mg на



ден. Исчезнување на симптомите обично се постигнува за 2-4 недели. Ако ова не е доволно, заздравувањето вообичаено се постигнува за следните 4 недели. Кога ќе исчезнат симптомите, контролата на повторното враќање на симптомите може да се постигне со режим на терапија по потреба со 20 mg еднаш на ден. Преминување на континуирана терапија може да дојде во предвид во случај на недоволна контрола на симптомите при режим на терапија по потреба.

Долготраен третман и превенција на релапс на рефлуксен езофагитис

За долготраен третман, се препорачува доза на одржување од една гастрорезистентна таблета Pandev од 20 mg на ден и зголемување на 40 mg на ден ако се појави релапс. За овој случај на располагање е Pandev 40 mg. По заздравувањето од релапсот дозата повторно може да се намали на 20 mg пантопразол.

Возрасни:

Превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од неселективни нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) кај пациенти со ризик на кои им е потребен континуиран третман со NSAID

Препорачана орална доза е една гастрорезистентна таблета Pandev 20 mg на ден.

Пациенти со хепатални оштетувања

Дневната доза од 20 mg пантопразол не би требало да се надминува кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб (види дел 4.4)..

Пациенти со ренални оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена бубрежна функција (види дел 5.2).

Постари лица

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

Педијатриска популација

Pandev 20 mg не се препорачува за употреба кај деца под 12 годишна возраст поради ограничените податоци за оваа возрасна група (видете дел 5.2).

Начин на употреба

Перорална употреба.

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

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Хиперсензитивност кон активната супстанција, супституирани бензимидазоли или кон било која друга помошна составна компонента во лекот наведени во делот 6.1

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

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, Pandev 20 mg треба да се прекине (види дел 4.2).

Истовремена администрација со NSAID

Употребата на Pandev 20 mg како превенција на гастродуоденални улкуси индуцирани од неселективните нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID) би требало да се ограничи на пациенти на кои им е потребен континуиран NSAID третман и имаат зголемен ризик да развијат гастроинтестинални компликации. Зголемениот ризик би требало да се определи според индивидуалните фактори на ризик, т.е. големата возраст (>65 години), историја на гастрични или дуоденални улкуси или горно гастроинтестинално крварење.

Желудочен малигнитет

Симптоматскиот одговор на пантопразол може да ги маскира симптомите на желудочен малигнитет и може да го одложи поставувањето на дијагнозата. Доколку е присутен било каков алармантен симптом (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 доколку симптомите перзистираат и покрај адекватната терапија.

Истовремена администрација со HIV протеаза инхибитори

Истовремената администрација на пантопразол не се препорачува со HIV протеаза инхибитори чија што апсорбција зависи од киселоста на интрагастричниот pH како што се атазанавир, поради значајното намалување на биорасположивоста (види дел 4.5).

Влијание врз апсорбцијата на витамин B12

Кај пациентите со Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби кои бараат долготраен третман, 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 кај пациенти со намалени телесни резерви или ризик фактори за намалена апсорбција на витамин B12 при долготрајна терапија или ако се регистрираат соодветни клинички симптоми.

Долготрајна терапија

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

Гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии

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

Хипомагнезијемија

Тешка хипомагнезијемија е регистрирана кај болни кои најмалку 3 месеци, а во повеќето случаи година дена, се лекувани со инхибитор на протонската пумпа каков што е пантопразол. Може да се јават сериозни симптоми на хипомагнезијемија како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, заменост и вентрикуларни аритмии, но и нивното настанување може да биде маскирано и поради тоа да останат занемарени. Кај повеќето болни хипомагнезијемијата се подобрува после супституциона примена на магнезиум и прекин со лекувањето на инхибитори на протонска пумпа.

Кај болните кај кои се очекува продолжено лекување или кои земаат инхибитори на протонска пумпа со дигоксин или лекови кои може да предизвикаат



хипомагнезијемија (пример диуретици), лекарите мора да сметаат на одредување на нивото на магнезиум пред започнувањето на лекување со инхибитори на протонска пумпа, како и периодично во текот на лекувањето.

Ризик од фрактури

Инхибиторите на протонска пумпа, посебно ако се применуваат во високи дози и во тек на долг временски период (>1 година), може умерено да го зголемат ризикот од фрактури на колкот, метакарпалните коски на шаката и карлицата, главно кај постарите лица или ако се присутни и други потврдени фактори на ризик. Опсервациските испитувања покажуваат дека инхибиторите на протонска пумпа може да го зголемат севкупниот ризик од фрактури за 10-40%. Ова зголемување во некои случаи може да биде предизвикано од други ризик фактори. Болните со ризик од остеопороза треба да добијат посебна нега во склад со актуелните клинички насоки и превентивно да земаат дози на витамин Д и калциум.

Суабакутен кутан лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонска пумпа се асоцирани со многу ретки случаи на SCLE. Ако дојде до негова појава, особено на површините експонирани на сонце и ако е проследен со артралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош, а здравствениот работник треба да го има во предвид прекинувањето на употребата на Pandev. SCLE после претходен третман со инхибитор на протонска пумпа може да го зголеми ризикот од SCLE со други инхибитори на протонска пумпа.

Интерференција со лабораториски тестови

Зголемено ниво на хромогранин А (CgA) може да интерферира со испитувањата за невроендокрини тумори. За избегнување на оваа интерференција, третманот со Pandev треба привремено да се прекине најмалку 5 дена пред одредувањето на CgA (Видете дел 5.1). Ако нивоата на CgA и гастрин не се вратат во референтниот ранг по иницијалното мерење, мерењата треба да се повторат 14 дена по прекинувањето на третманот со инхибитор на протонската пумпа.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Медициски производи со рН-зависна апсорбциона фармакокинетика

Поради изразитата и долготрајна инхибиција на желудечната секреција на киселина, пантопразол може да влијае на абсорпцијата на лекови чија биорасположивост е рН-зависна, пр. некои азоле антифунгални лекови како што се кетоконазол, итраконазол, посаконазол и други лекови како што е ерлотиниб.

HIV-протеаза инхибитори

Истовремената администрација на пантопразол не се препорачува со HIV протеаза инхибитори чија што апсорбција зависи од киселоста на интрагастричниот рН како што се атазанавир, поради значајното намалување на биорасположивоста (види дел 4.5).

Ако комбинацијата на HIV протеаза инхибитори со инхибитор на протонска пумпа се смета за неизбежна, се препорачува внимателен клинички мониторинг (пр. вирусно оптоварување). Дозата на пантопразол од 20 mg на ден не треба да се надминува. Може да биде потребно прилагодување на дозата на HIV-протеаза инхибиторите.

Кумарински антикоагуланси (фенпрокумон или варфарин)

Истовремената администрација на пантопразол со варфарин или фенпрокумон не влијаела на фармакокинетиката на варфарин, фенпрокумон или INR. Меѓутоа,



пријавени се случаи на зголемен INR и протромбинско време кај пациенти кои примале истовремено инхибитори на протонска пумпа и варфарин или фенпрокумон. Зголемувањето на INR и протромбинското време може да доведат до абнормално крварење, па дури и смрт. Поради тоа, кај пациенти кои се третираат со пантопразол и варфарин или фенпрокумон потребно е да се мониторираат INR и протромбинското време.

Метотрексат

Пријавено е дека истовремената употреба на високи дози на метотрексат (пр. 300 mg) и инхибитори на протонската пумпа го зголемува нивото на метотрексат кај некои пациенти. Поради тоа, кога се користат високи дози на метотрексат, како на пример кај канцер и псоријаза, треба да се има привремено прекинување на употребата на пантопразол.

Други интеракциони студии

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

Интеракциите на пантопразол со други медицински производи или соединенија кои се метаболизираат преку истиот ензимски систем не може да се исклучат.

Резултатите од повеќе интеракциони студии покажуваат дека пантопразол нема ефект на метаболизмот на активните супстанции кои се метаболизираат преку CYP2C19 (како што се кофеин, теофилин), CYP2C9 (како што се пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (како што е метопролол), CYP2E1 (како што е етанол) и не интерферира со п-гликопротеин поврзаната апсорпција 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.

Медицински производи кои го инхибираат или индуцираат CYP2C19

Инхибиторите на CYP2C19 како што е флувоксамин, може да ја зголемат системската експозиција на пантопразол. Треба да се има во предвид намалување на дозата кај пациентите кои се на долготраен третман со високи дози на пантопразол или оние со хепатални оштетувања.

Ензимските индуктори кои влијаат на CYP2C19 и CYP3A4 како што се рифампицин и кантарион (*Hypericum perforatum*) може да ги намалат плазматските концентрации на инхибиторите на протонска пумпа кои се метаболизираат преку овие ензимски системи.

4. 6. ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Умерена количина на податоци од бремени жени (помеѓу 300-1000 бремености со породување) не укажуваат на малформативна или фето/неонатална токсичност на пантопразол.

Анималните студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3).

Како мерка на претпазливост се препорачува избегнување на употребата на пантопразол во текот на бременоста.

Лактација



Студиите на животни покажале дека пантопразолот се излучува во мајчиното млеко. Информациите за екскреција на пантопразол во хуманото млеко се инсуфициентни, но се пријавени случаи на екскреција во хуманото млеко. Ризикот по новороденчето/доенчето не може да се исклучи. Поради тоа, треба да се донесе одлука за тоа дали да се продолжи или прекине доењето или пак да се продолжи или прекине третманот со Pandev, земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со Pandev за мајката.

Фертилитет

Нема податоци за оштетување на фертилитетот по администрација на пантопразол во анималните студии (види дел 5.3).

4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Пантопразол има минорно или незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Несакани реакции како што се замаеност и нарушувања на видот може да се јават (види дел 4.8). Кај пациентите кај кои ќе се јават овие несакани не треба да возат или 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.

Во табелата подолу се наведени несаканите реакции кои се пријавени со пантопразол, рангирани според следната класификација на фреквенции:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$),
- 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 на фреквенции, 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.

Систем орган класа	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Агранулозитоза	Тромбоцитопенија, леукопенија, панцитопенија	
Нарушувања на имуниот систем			Преосетливост (вклучувајќи анафилактични реакции и анафилактичен шок)		



Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Хиперлипидеми и покачување на мастите (триглицериди, холестерол); Промени во телесната тежина		Хипонатремија Хипомагнезијемија (видете дел 4.4) Хипоклацемија ⁽¹⁾ Хипокалемија
Психијатриски нарушувања		Нарушување на сонот	Депресија (и/или влошување)	Дезориентација (и/или влошување)	Халуцинации; Конфузија (особено кај предиспони-рани пациенти, како и влошување на овие симптоми кога постојат од претходно)
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка; замаеност	Нарушувања во вкусот		Парестезии
Нарушувања на очите			Нарушен вид/заматен вид		
Гастроинтестинални нарушувања	Полипи на жлездите на фундусот (бенигни)	Дијареа; Гадење/повраќање; Надуеност на стомакот и гасови; Опстипација Сува уста; Болка и нелагодност во стомакот.			
Хепатобилијарни нарушувања		Покачени хепатални ензими (трансаминази, γ -GT)	Покачен билирубин		Хепато-целуларна повреда; Жолтица; Хепато-целуларна слабост
Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво		Осип/ егзантем/ ерупција; Пруритус	Уртикарија; Ангиедем		Stevens-Johnson-ов синдром; Lyell-ов синдром; Erythema multiforme; Фотосензитивност Субакутен кутан лупус еритематосус (види дел 4.4)
Мускуло-скелетни и сврзно-ткивни нарушувања		Фрактури на колкот, метакарпалните коски на шаката и карлицата (видете дел 4.4)	Артралгија; Миалгија		Мускулни спазми ⁽²⁾
Бубрежни и уринарни заболувања					Интерстицијален нефритис (со можна прогресија до ранална инсуфициенција)
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			Гинекомастија		



Општи нарушувања и состојби на местото на апликација		Астенија, замор и малаксаност	Покачување на телесната температура Периферни едеми		
--	--	-------------------------------------	---	--	--

¹ Хипоклацемија пропратена со хипомагнезимија

² Мускулни спазми како последица на електролитни нарушувања

Пријавување на суспектни несакани реакции

Несаканите дејства 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/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптомите на предозирање кај луѓе не се познати.

Системската експозиција до 240 mg во тек на 2 минути покажала добра подносливост.

Бидејќи пантопразолот во голем процент се врзува за плазматските протеини, 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^+ -АТРаза, 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 перорално или интравенски.

Фармакодинамски ефекти

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 поголемиот 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 (погледнете во 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.

Во текот на третманот со антисекреторни лекови нивото на серумски гастрин се зголемува како одговор на намалената секреција на киселина. Хромогранин А (CgA) исто така се зголемува поради намалениот гастричен ацидитет. Зголеменото ниво на CgA може да интерферира со испитувањата за невроендокрини тумори.

Достапните публикувани податоци сугерираат дека инхибиторите на протонската пумпа треба да се прекинат помеѓу 5 дена и две недели пред одредувањето на вредностите на CgA. Ова овозможува нивото на CgA кое можеби било зголемено по третманот со инхибитор на протонска пумпа да се врати во референтниот ранг.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорбција

Пантопразол брзо се апсорбира и ја постигнува највисоката концентрација во плазмата после еднократна орална доза од 20 mg. Највисоката концентрација во серумот од околу 1 – 1.5 µg/ml во просек се постигнува за околу 2.0-2,5 часови по употребата, и таа вредност не се менува после повеќе примени.

Фармакокинетиката не варира после еднократна и повеќекратна администрација. Во дозажен 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 метаболитен пат е деметилација преку CYP2C19 со последователна сулфатна конјугација, а останатите метаболитни 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, полуживотот 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 5 часа) не е многу подолг од оној на пантопразолот.



Специјални популации

Спори 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 имаа функционален CYP2C19 ензим (силни метаболизери). Просечните максимални плазма концентрации биле зголемени за околу 60%. Овие наоди немаат влијание врз начинот на администрација на пантопразол.

Ренални оштетувања

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.

Хепатални оштетувања

Иако кај пациентите со хепатална цироза (класа А и В во согласност со Child), вредностите на полу-животот се зголемуваат за помеѓу 3 и 6 часа и AUC вредностите се зголемуваат за фактор од 3 до 5, максималната концентрација во плазмата се зголемува само малку за фактор од 1.3 во споредба со здрави индивидуи.

Постари лица

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 80 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 глупци 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

Натриум карбонат, анхидриран

Манитол

Кросповидон

Натриум лаурилсулфат

Поливинил пиролidon

Калциум стеарат

Интермедиерна облога: OPADRY YELLOW (II HP 85F22138)

Гастрорезистентна облога: ACRYL EZE YELLOW (93092052)

Симетикон

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3. РОК НА УПОТРЕБА

36 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

PA/ALU/PVC/алуминиум блистер

Големина на пакување: 28 гастрорезистентни таблети

6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Нема посебни препораки.

Неискористениот лек или отпаден материјал да се уништи согласно законската регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ доо,

ул. „Мара Угринова“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ



11.12.2014г.

10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Јули 2019

