

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Код Рок № 20130444
Идентификационен № BG/MA/MB-49370
21-01-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПУЛСЕТ 20 mg стомашно-устойчиви таблетки
PULCET 20 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 22,55 mg пантопразол натрий сескихидрат, еквивалентен на 20 mg пантопразол (*pantoprazole*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пулсет 20 mg е показан при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години.

Възрастни и юноши на и над 12 години
Симптоматично лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши на и над 12 години

Препоръчителната доза е 20 mg (една таблетка) пантопразол дневно.

Симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест

Препоръчителната доза е 20 mg пантопразол дневно.

Облекчаването на симптомите обичайно се постига в рамките на 2-4 седмици.

Когато симптомите се облекчат, предотвратяване на рецидив може да се постигне с прилагане на 20 mg пантопразол веднъж дневно при необходимост. Преминаване към непрекъснато лечение може да се обмисли в случай, че с този режим не се постига задоволителен контрол на симптомите.

Специални популации

Деца под 12 - години

Пулсет 20 mg не трябва да се прилага при деца на възраст под 12 години, поради съображения за безопасност и ефикасност.



Увредена чернодробна функция

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност дневната доза пантопразол от 20 mg не трябва да се надвишава (вж. точка 4.4).

Увредена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция не се налага корекция на дозата.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата.

Начин на приложение

Пулсет 20 mg стомашно-устойчиви таблетки трябва да се приемат цели (без да се дъвчат или натрошават) с малко вода, 1 час преди ядене.

4.3 Противопоказания

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

Едновременно прилагане с атазанавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Увредена чернодробна функция

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност трябва да се извършва редовен контрол на чернодробните ензими, особено при продължителна терапия с пантопразол. В случай, че от лабораторните тестове се установи повишение в нивата на чернодробните ензими лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.2).

Наличие на предупредителни симптоми

При наличие на какъвто и да е предупредителен симптом (напр. значителна нежелана загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза, анемия или мелена) и при суспектна или налична стомашна язва, трябва да се изключи наличието на малигнено заболяване, тъй като лечението с пантопразол може да маскира симптомите, което може да е причина за забавяне на диагностицирането.

Трябва да се обсъди необходимостта от допълнителни изследвания, ако симптомите персистират, независимо от адекватното лечение.

Едновременно приложение с атазанавир

Едновременно приложение на инхибитори на протонната помпа с атазанавир, не е препоръчително (вж. точка 4.5).

Ако се налага употребата на инхибитори на протонната помпа с атазанавир е необходимо стриктно клинично наблюдение. Дневната доза от 20 mg пантопразол не трябва да се превишава.

Въздействие върху абсорбцията на витамин В₁₂

Както всички лекарствени средства, които блокират секрецията на стомашна киселина, пантопразол може да намали степента на абсорбция на витамин В₁₂.

Това трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти с ризикови фактори за понижена абсорбция на витамин В₁₂ или понижени телесни запаси.



Продължително лечение

При продължително лечение (повече от 1 година), особено ако се използват високи дози, инхибиторите на протонната помпа може да повишат в умерена степен риска от фрактури на бедрената кост, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други рискови фактори. Обсервационните проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактури с 10-40%. В някои случаи това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с остеопороза трябва да бъдат лекувани съобразно актуалните клинични ръководства и да приемат витамин D и калий.

Гастроинтестинални инфекции причинени от бактерии

Инхибиторите на протонната помпа повишават нивото на бактериите в горните отдели на стомашно-чревния тракт. Поради това, лечението с Пулсет 20 mg може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии като *Salmonella* и *Campylobacter*.

Хипомагнезиемия

При пациенти приемали пантопразол или друг инхибитор на протонната помпа в продължение на три или повече месеца е докладвана тежка хипомагнезиемия, проявяваща се като отпадналост, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се е подобрила след заместително лечение с магнезий и спиране приема на инхибитора на протонната помпа.

За пациенти, при които се прогнозира продължително лечение с инхибитор на протонната помпа заедно с дигоксин или други лекарства, които могат да доведат до хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да определят нивото на магнезий преди започване на лечението и да го контролират периодично в хода на лечението.

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 Пулсет 20 mg. 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 Пулсет 20 mg трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на пантопразол върху абсорбцията на други лекарствени продукти

Пантопразол може да намали резорбцията на активни вещества, чиято бионаличност зависи от нивото на рН в стомаха (напр. някои азотни противогъбични агенти, като кетоконазол, итраконазол, посаконазол и други лекарства като ерлотиниб).

Лекарствени продукти за лечение на HIV инфекция (атазанавир, нелфинавир)



Приложение на лекарствени продукти за лечение на HIV инфекция с рН зависима резорбция с инхибитори на протонната помпа може да намали значително бионаличността на лекарствените продукти за лечение на HIV инфекция, което повлиява и тяхната ефикасност. Поради тази причина едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Кумаринови антикоагуланти (фенпрокумон или варфарин)

През постмаркетинговия период са докладвани няколко изолирани случаи на промени на протромбиновото време (INR) при едновременното приемане на кумаринови антикоагуланти с пантопразол. Повишаването на INR и удължаването на протромбиновото време може да доведе до абнормално кървене, и дори до смърт. При пациенти, лекувани едновременно с пантопразол и кумаринови антикоагуланти (напр. фенпрокормон или варфарин) се препоръчва контрол на протромбиновото време (INR) след началото и края на приема, както и по време на приема на пантопразол.

Метотрексат

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

Други изпитвания и взаимодействия

Пантопразол се метаболизира в черния дроб посредством цитохром P450 ензимната система. Главният метаболитен път е деметилиране чрез CYP2C19, а другите метаболитни пътища включват оксидиране чрез CYP3A4. Не може да се изключи взаимодействие на пантопразол с други вещества, метаболизиращи се от същата ензимна система. Все пак, няма наблюдавани клинично значими взаимодействия при специфичните тестове с карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и перорални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и етинил естрадиол.

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

Резултатите от редица изпитвания за взаимодействия са показали, че пантопразол не притежава ефект върху метаболизма на активни вещества, метаболизирани от CYP1A2 (като кофеин, теофилин), CYP2C9 (като пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (като метопролол), CYP2E1 (като етанол) или не интерферира със свързаната с р-гликопротеин абсорбция на дигоксин.

Провеждани са проучвания на взаимодействието при прилагане на пантопразол едновременно със съответните антибиотици (кларитромицин, метронидазол, амоксицилин). Не са били открити клинично значими взаимодействия.

Не са установени взаимодействия при съпътстващо приложение на антиацидни средства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на пантопразол при бременни жени. Проучванията при



животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Пантопразол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали пантопразол се екскретира с майчиното мляко. Проучванията при животни показват екскреция на пантопразол в млякото. Употребата на пантопразол по време на кърмене се препоръчва при правилна оценка на съотношението полза-риск за майката и детето.

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

Може да настъпят нежелани лекарствени реакции, като замайване или зрителни нарушения (вж.точка 4.8). При такова повлияване, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Изброените по-долу нежеланите лекарствени реакции са класифицирани според честотата им и системно-органичния клас (СОК).

Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции:

Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Честота	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Системно органични класове				
Нарушения на кръвта и лимфна система			Тромбоцитопения Левкопения Панцитопения	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (вкл. анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушения на метаболизма и		Хиперлипидемия и повишаване на	натрие	



храненето			липидите (триглицериди, холестерол) Промени в теглото		Хипомагnez иemia Хипокалциe мия, свързана с хипомагnezи емия;
Психични нарушения		Нарушения на съня	Депресия (и всички форми на влошавания на състоянието)	Дезориентация (и всички форми на влошавания на състоянието)	Халюцинации и обърканост (по- специално при пациенти с предразполо жение както и влошаване на съществува щи симптоми)
Нарушения на нервната система		Главоболие Замайване	Нарушения на вкуса		Парестезия
Нарушения на очите			Нарушения на зрението/замъглен о виждане		
Стомашно- чревни нарушения	Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачe ствени)	Диария Гадене/повръ щане Подуване на корема Запек Сухота в устата Коремни			Микроскопс ки колит



		болки и дискомфорт			
Хепатобиларни нарушения		Повишени стойности на чернодробните ензими (трансаминази ; γ -GT)	Повишени стойности на билирубина		Хепатоцелуларни увреждания Жълтеница Хепатоцелуларна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кожен обрив /Екзантем/ Сърбеж	Уртикария Ангиедем		Синдром на Stevens-Johnson Синдром на Lyelli Еритема мултиформе Фоточувствителност Субакутен кожен лупус еритематоде с (вж. точка 4.4.)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Фрактура на бедрената кост, китката или гръгначния стълб (вж. точка 4.4)	Алтралгия Миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Интерстициален нефрит



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Умора и физическо неразположение	Повишаване на телесната температура Периферни отоци		

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 Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8
Тел. +359 2 8903417
ел. поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма известни симптоми на предозиране при хора.

Дози до 240 mg, приложени интравенозно, в течение на 2 минути са били понесени добре.

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

При случай на предозиране, с клинични данни за интоксикация, не може да се направят специфични препоръки извън симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на протонната помпа
АТС код: A02BC02

Механизъм на действие

Пантопразол е субституиран бензимидазол, който инхибира секрецията на солна киселина в стомаха чрез специфична блокада на протонната помпа на париеталните клетки.



Пантопразол се конвертира в неговата активна форма, цикличен сулфенамид, 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 постига за 2 седмици. Пантопразол редуцира киселинността в стомаха и по този начин повишава нивото на гастрин, пропорционално на редуцията на киселинността. Повишаването на нивото на гастрин е обратимо. Тъй като пантопразол се свързва с ензимите дистално от рецепторното ниво, той може да инхибира секрецията на солна киселина, независимо от стимулирането ѝ от други субстанции (ацетилхолин, хистамин, гастрин). Ефектът е същият, независимо дали активното вещество се прилага перорално или интравенозно.

Фармакодинамични свойства

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. Много голямо повишение настъпва само при отделни случаи. Като резултат, при продължително лечение, при малка част от случаите, се наблюдава леко до средно повишаване броя на специфичните ендокринни (ECL) клетки в стомаха (обикновена до аденоидна хиперплазия). Все пак, съгласно проучванията проведени до момента, формирането на канцероидни прекурсори (атипична хиперплазия) или стомашни канцероиди, каквито са били открити при опитите с животни (вж точка 5.3) не са наблюдавани при хора.

Базирайки се на резултати от проучвания при животни, влиянието на дълготрайното лечение с пантопразол, в продължение на повече от една година, върху параметрите на функцията на щитовидната жлеза не може да бъде изключено напълно.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Обичайно, около 2,0 – 2,5 часа след приложението (t_{max}) на еднократна перорална доза 20 mg, се достига максимална плазмена концентрация (C_{max}) около 1-1,5 $\mu g/ml$ и тези нива остават постоянни след многократно прилагане.

Абсолютната бионаличност на таблетната форма е около 77%. Съвместният прием на пантопразол с храна не повлиява AUC, максималните плазмени концентрации и респективно бионаличността. В този случай може да се очаква увеличаване продължителността на lag- фазата.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,15 l/kg и свързването със серумните протеини е около 98%.

Биотрансформация



Пантопразол се метаболизира предимно в черния дроб. Основният метаболитен път е деметилиране от CYP2C19 с последваща сулфатна конюгация; друг метаболитен път включва оксидация от CYP3A4.

Елиминиране

Клирънсът е около 0,1 l/h/kg и терминалният полуживот ($t_{1/2}$) е около 1 h. Поради специфичното свързване на пантопразола с протонната помпа в париеталните клетки, елиминационният полуживот не корелира с много по-дългата продължителност на действие (инхибиране на киселинната секреция).

Фармакокинетиката не варира след еднократно или повторно прилагане. В дозовия интервал от 10 до 80 mg плазмената кинетика на пантопразол е линейна (след перорално или интравенозно приложение).

Пантопразол почти напълно се метаболизира в черния дроб. Бъбречното елиминиране представлява основният път за екскреция (около 80%) за метаболитите на пантопразола, останалата част се екскретира с фецеса. Основният метаболит в серума и урината е десметилпантопразол, който е сулфатно конюгиран. Полуживотът на основния метаболит (около 1,5 часа) не е много по-дълъг от този на пантопразола.

Специални популации

Увредена бъбречна функция

Не се препоръчва намаляване на дозата, когато пантопразол се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция (включително пациенти на хемодиализа, която отстранява само незначителни количества пантопразол). Както при здрави индивиди елиминационният полуживот на пантопразол е кратък. Независимо, че основният метаболит има по-дълъг полуживот (2-3 часа) екскрецията е все така бърза и поради това не настъпва кумулация.

Увредена чернодробна функция

След прилагане на пантопразол на пациенти с чернодробно увреждане (А, В и С клас по *Child-Pugh*) полуживотът му се удължава до между 3 и 6 часа, а нивата на АUC се увеличават с коефициент от 3-5, докато C_{max} се повишава незначително с коефициент 1,3 в сравнение със здрави индивиди.

Пациенти в старческа възраст

Лекото повишение на АUC и C_{max} при доброволци в напреднала възраст, в сравнение с по-млади индивиди, не е от клинично значение.

Деца

След прилагането на единична доза от 20 до 40 mg/kg телесно тегло перорално на деца на възраст от 5-16 години, АUC и C_{max} са били в диапазона при възрастни пациенти.

След прилагане на еднократна интравенозна доза пантопразол от 0,8 или 1,6 mg/kg телесно тегло на деца на възраст между 2-16 години, не е била установена съществена разлика между клирънсът на пантопразол и възрастта или телесното тегло. АUC и обема на разпределение са съответствали на тези при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на конвенционалните фармакологични проучвания за



безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност, не показват особен риск за хората.

При двегодишни проучвания за канцерогенност при плъхове са били открити невроендокринни неоплазми. В допълнение, сквамозноклетъчни папиломи са били открити в предстомаха на плъхове при едно проучване. Механизмът водещ до формиране на стомашни карциноиди от субституираните бензимидазоли е бил внимателно проучен и е достигнато до извода, че това е вторична реакция на силно повишените серумни нива на гастрин, настъпващи при плъхове по време на хронично лечение с високи дози.

При двегодишни проучвания върху гризачи е установен увеличен брой на чернодородбни тумори при плъхове (само при едно проучване при плъхове) и женски мишки, което е интерпретирано като следствие на високата степен на метаболизъм на пантопразол в черния дроб.

Слабо увеличение на честотата на неопластичните изменения на щитовидната жлеза е установено при групата плъхове, третирани с най-висока доза (200 mg/kg) при едно двегодишно проучване. Наличието на тези новообразувания е свързано с предизвиканите от пантопразол промени в катаболизма на тироксина в черния дроб на плъха. Тъй като при човека дозата е ниска, не се очакват нежелани реакции от страна на щитовидната жлеза.

В изпитвания за репродуктивна токсичност проведени при животни в дози по-високи от 5 mg/kg телесно тегло са били наблюдавани признаци и симптоми на лекостепенна фетотоксичност. Проведените изследвания не откриват доказателства за увреждане на фертилитета или тератогенни ефекти. Проникването през плацентата е проучено при плъхове и е установено, че се увеличава с напредване на бременността. В резултат на това, концентрацията на пантопразол в плода се увеличава непосредствено преди раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Безводен тризаместен натриев фосфат
Изомалт
Кармелоза натрий
Кросповидон
Натриев стеарилфумарат

Подстомашно-устойчиво покритие

Хипромелоза
Повидон
Пропилен гликол
Титанов диоксид (E 171)
Жълт железен оксид (E 172)

Стомашно-устойчиво покритие:

Съполимер на метакриловата киселина – етилакрилат (1:1), 30 процентна дисперсия
Триетил цитрат E 1505
Симетикон



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/Алуминиеви блистер.

Размер на опаковките: 14 стомашно-устойчиви таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36
София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20130444

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

Дата на първо разрешаване: 06.12.2013 г

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 14.02.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2019

