ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Nolpaza - Нолпаза 40 mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја гастрорезистентна таблета содржи 45,10 mg пантопразол натриум сесквихидрат (еквивалентен на 40 mg пантопразол).

Ексципиенси: сорбитол (36 mg)

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентни таблети.
Таблетите се овални, малку биконвексни филм-обложени таблети со светла кафено жолтеникава боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни и адолесценти на возраст над 12 години:
- Рефлуксен езофагитис

Возрасни
- Гастричен и дуоденален улкус
- Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и адолесценти на возраст над 12 години
Рефлуксен езофагитис
Една таблета Нолпаза дневно. Во поединечни случаи, дозата може да се дуплира (да се зголеми до 2 таблети Нолпаза на ден), особено кога немало ефект од друга терапија. За лекување на рефлуксен езофагитис обично е потребен период од 4 недели. Ако овој период не е доволен, лекувањето вообичаено ќе се постигне во наредните 4 недели.

Возрасни
Лекување на гастричен улкус
Една таблета Нолпаза дневно. Во поединечни случаи, дозата може да се дуплира (да се зголеми до 2 таблети Нолпаза на ден), особено кога немало ефект од друга терапија. За лекување на гастричен улкус обично е потребен период од 4 недели. Ако овој период не е доволен, лекувањето вообичаено ќе се постигне во наредните 4 недели.

Лекување на дуоденален улкус
Една таблета Нолпаза дневно. Во поединечни случаи, дозата може да се дуплира (да се зголеми до 2 таблети Нолпаза на ден), особено кога немало ефект од друга терапија. Дуоденалниот улкус обично обично се лекува во период од 2 недели. Ако овој период не е доволен, лекувањето кај скоро сите случаи ќе се постигне во наредните 2 недели.
Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби
За долготраен третман на Zollinger-Ellison-ов синдром и на други патолошки хиперсекреторни состојби, терапијата треба да се започне со дневна доза од 80 mg пантопразол (2 таблети Нолпаза од 40 mg). Потоа, дозите може да се титрираат, зголемуваат или намалуваат во зависност од потребите, врз основа на мерењето на секрецијата на гастрична киселина. При дози од над 80 mg дневно, дозата треба да се подели и да се зема два пати дневно. Можно е привремено зголемување на дозата над 160 mg пантопразол, но не треба да се применува подолго од она што е неопходно за да се постигне соодветна контрола на излачување на желудечната киселина.
Терапијата на Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби не е ограничена и треба да се адаптира во согласност со клиничките потреби.

Посебни групи на пациенти

Постари лица
Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица.

Хепатално нарушување
Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања, не се препорачува надминување на дневна доза од 20 mg пантопразол (1 таблета од 20 mg пантопразол).

Ренално нарушување
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со нарушена ренална функција.

Педијатриска популација
Деца на возраст до 12 години
Лекот Нолпаза не се препорачува за употреба кај деца на возраст до 12 години поради ограничените податоци за безбедноста и ефикасноста кај оваа возрасна група.

Начин на употреба:

Таблетите не треба да се цвакаат или кршат, и треба да се голтнат цели со малку вода, 1 час пред оброкот.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на супституирани бензимидазоли, сорбитол или на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во точка 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хепатално нарушување
Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања, за време на терапијата со пантопразол потребно е редовно следење на нивоата на ензимите на црниот дроб, особено при долготрајна терапија. Во случај на покачување на нивоата на хепаталните ензими, терапијата со пантопразол треба да се прекине (погледнете во точка 4.2).

Комбинирана терапија
Во случај на комбинирана терапија, треба да се разгледаат збирните извештаи за особините на соодветните лекови.

Гастричен малигнитет
Симптоматскиот одговор на пантопразол може да ги прикрие симптомите за гастричен малигнитет и може да ја пролонгира дијагнозата.
Кога постои некој алармантен симптом (на пример, значително ненамерно губење на телесната тежина, рекурентно повраќање, дисфагија, хематемеза, анемија или мелена) и кога е дијагностициран или постои сомневање за гастричен улкус, потребно е да се исклучи можноста за малигнитет.
Потребни се понатамошни испитувања ако и покрај соодветната терапија симптомите се се уште присутни.

Истовремена администрација со ХИВ протеаза инхибитори
Не се препорачува истовремена администрација на пантопразол со ХИВ протеаза инхибитори за чија апсорпција постои зависност од киселата интрагастрична pH, како што е атазанавир, како резултат на сигнификантната редукција на неговата биорасположивост (погледнете во точка 4.5).

Влијание врз апсорпцијата на витаминот Б12
Пантопразолот, како и сите други лекови кои ја намалуваат секрецијата на желудечна киселина, можат да ја намалат апсорпцијата на витамин Б12 (цијанокобаламин) поради појава на хипо или ахлорхидрија. Ова треба да се земе предвид кај пациенти со намалени телесни резерви или ризик фактори за појава на намалена апсорпција на витаминот Б12, при долготрајна терапија или ако се забележат соодветните клинички симптоми.

Долготрајна терапија
При долготрајна терапија, особено ако е подолга од 1 година, пациентите треба да се држат под постојан надзор.

Гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии
Терапијата со лекот Нолпаза може да доведе до благо зголемување на ризикот од појава на гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии како што се *Salmonella, Campylobacter* и *C. difficile*).

Хипомагнеземија
Ретко биле пријавени случаи на тешка хипомагнеземија кај пациенти третирани со инхибитори на протонска пумпа (PPI), како што е пантопразол, во период од најмалку три месеци, а во повеќето случаи и во период од една година. Може да се појават сериозни манифестации на хипомагнеземија како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, вртоглавица и вентрикуларна аритмија, но тие можат да започнат незабележливо и да бидат занемарени. Хипомагнеземија може да доведе до хипокалцемија и/или хипокалемија (погледнете во точка 4.8). Кај повеќето пациенти, хипомагнеземијата (и хипомагнеземија асоцирана со хипокалцемија и/или хипокалемија)се подобрила по додавање на магнезиум во исхраната и прекин на терапијата со инхибитор на протонска пумпа.
Кај пациентите кои се очекува да бидат на продолжена терапија или кои земаат инхибитори на протонска пумпа заедно со дигоксин или со лекови кои можат да предизвикаат хипомагнеземија (на пример, диуретици), здравствените работници треба да извршат мерење на нивото на магнезиум пред започнување на терапијата со инхибитор на протонска пумпа и периодично во текот на лекувањето.

Фрактури на коските
Инхибиторите на протонската пумпа, особено ако се користат во високи дози и во текот на подолг временски период (>1 година), може малку да го зголемат ризикот од појава на фрактура на колкот, зглобот и рбетот, што се појавува претежно кај постари лица или во присуство на други познати ризик фактори. Опсервационите студии укажуваат на фактот дека инхибиторите на протонската пумпа можат да го зголемат вкупниот ризик од појава на фрактура од 10 до 40%. Дел од ова зголемување може да се должи на други ризик фактори. Пациентите со ризик од појава на остеопороза треба да бидат заштитени според сегашните клинички препораки и треба да примаат соодветна доза на витамин Д и калциум.

Субакутен кутан лупус еритематозус (SCLE)
Инхибиторите на протонската пумпа во многу ретки случаи биле поврзани со појава на SCLE. Ако се појават лезии, особено на деловите на кожата изложени на сонце, и ако се придружени со артралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош и лекарот треба да ја разгледа можноста за прекинување на терапијата со лекот Нолпаза. Појавата на кутан субакутен лупус еритематозус по претходен третман со инхибитор на протонска пумпа, може да го зголеми ризикот од појава на SCLE со други инхибитори на протонската пумпа.

Интерференција со лабораториски тестови
Зголемено ниво на Хромогранин А (CgA) може да има интерференција со испитувањата за неуроендокрини тумори. За да се избегне оваа интерференција, терапијата со лекот Нолпаза треба да се прекине за најмалку 5 дена пред мерење на CgA (погледнете во точка 5.1). Доколку нивоата на CgA и гастрин не се вратат во референтни вредности по иницијално мерење, мерењата треба да се повторат 14 дена по прекин на терапијата со инхибитор на протонска пумпа.

Сорбитол
Лекот Нолпаза содржи сорбитол. Пациентите со ретки наследни нарушувања како што е нетолеранција на фруктоза, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Лекови со фармакокинетика на апсорпција која е зависна од pH вредноста
Поради темелната и долготрајна инхибиција на секреција на гастрична киселина, пантопразолот може да има интерференција со апсорпцијата на другите лекови каде гастричната pH е важна детерминанта за перорална биорасположивост, на пример некои азолни антифунгални лекови како што се: кетоконазол, итраконазол, посаконазол и други лекови како што е ерлотиниб.

ХИВ протеаза инхибитори
Истовремена администрација на пантопразол не се препорачува со ХИВ протеаза инхибитори за кои апсорпцијата е зависна од киселата интрагастрична pH како што се атазанавир, како резултат на сагнификантна редукција на биорасположивоста (погледнете во точка 4.4). Доколку комбинацијата на ХИВ протеаза инхибитор со инхибитор на протонска пумпа се смета за неизбежно, препорачливо е блиско клиничко следење (на пример, оптеретување со вирус). Не смее да се надмине доза на пантопразол од 20 mg дневно. Дозирањето на ХИВ протеаза инхибиторот можеби треба да се прилагоди.

Кумарински антикоагуланси (фенпрокумон или варфари)
Истовремена администрација на пантопразол со варфарин или фенпрокумон не делуваше на фармакокинетиката на варфарин, фенпрокумон или INR. Сепак, постојат извештаи за зголемен INR и протромбинско време кај пациенти кои се на терапија со инхибитори на протонска пумпа

и варфарин или фенпрокумон истовремено. Зголемен INR и протромбиснко време може да доведе до невообичаено крварење, и дури и смрт. Пациентите третирани со пантопразол и варфарин или фенпрокумон може да има потреба да се следат за зголемување на INR и протромбинско време.

Метотрексат
При истовремената употреба на високи дози метотрексат (на пример, 300 mg) и инхибитори на протонска пумпа, кај некои пациенти е пријавено зголемување на нивото на метотрексат. Затоа, при состојби каде што се користат високи дози на метотрексат, на пример карцином и псоријаза, може да биде потребно привремено повлекување на пантопразолот.

Други студии за интеракции
Пантопразолот се метаболизира во значајна мера во црниот дроб преку ензимскиот систем цитохром P450. Главниот метаболен пат е деметилација преку CYP2C19, а другите метаболни патишта вклучуваат оксидација преку CYP3A4.

Студите за интеракции со лекови кои исто така се метаболизираат преку овие патишта, како што се карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и перорални контрацептиви кои содржат левоноргестрел и етинил естрадиол, не покажаа клинички значајни интеракции.

Не може да се исклучи интеракција на пантопразол со други лекови или соединенија, кои се метаболизираат со истиот ензимски систем.

Резултатите од неколку студии за испитување на интеракции покажаа дека пантопразол нема влијание врз метаболизмот на активните супстанции кои се метаболизираат преку CYP1A2 (како кофеин и теофилин), CYP2C9 (како пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (како метопролол), CYP2E1 (како етанол) и нема влијание врз апсорпцијата на дигоксин поврзана со p-гликопротеинот.

Исто така, не се забележани интеракции при истовремена администрација на антациди.

Биле изведени и студии за интеракции при истовремено администрирање на пантопразол со одредени антибиотици (кларитромицин, метронидазол, амоксицилин), при што не беа пронајдени клинички значајни интеракции.

Лекови кои се инхибитори или индуктори на CYP2C19:
Инхибитори на CYP2C19 како што е флувоксамин може да ја зголеми системската експозиција на пантопразол. Може да се смета на редукција на доза за пациенти кои се на долготрајна терапија со високи дози на пантопразол, или кај пациенти со хепатални нарушувања.
Ензимските индуктори кои делуваат на CYP2C19 и CYP3A4 како што се рифампицин и кантарион (*Hypericum perforatum*) може да ги намалат концентраците во плазмата на инхибиторите на протонска пумпа кои се метаболизираат преку овие ензимски системи.

4.6 Бременост и лактација

Бременост
Умерен број на податоци кај бремени жени (помеѓу 300-1000 исходи на бременост) индицира на отсуство на малформации или фетални или неонатални токсичности на пантопразол.
Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Како мерка на претпазливост, препорачливо е да се избегнува употреба на лекот Нолпаза за време на бременост.

Доење

Студиите на животни покажаа дека пантопразолот се излачува во млекото. Не постојат доволно податоци за излачување на пантопразол во мајчиното млеко, но пријавено е излачување во мајчиното млеко кај луѓето. Затоа потребна е одлука дали да се прекине со доење или да се прекине/воздржи со терапијата со лекот Нолпаза земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со пантопразол за мајката.

Плодност

Во студиите на животни не беше пронајден доказ за нарушена плодност по администрација на пантопразол (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Пантопразолот нема влијание или има незначително влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

Може да се појават несакани дејства како што се вртоглавица и нарушен вид (погледнете во точка 4.8). Пациентите кај кои ќе се појават овие несакани дејства, не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Кај приближно 5% од пациентите може да се очекува појава на несакани дејства од лекот.
Долунаведената табела ги прикажува несаканите дејства кои може да се појават за време на терапијата со пантопразол, кои се класифицирани според честотата на појавување:

- Многу чести (≥1/10)
- Чести (≥1/100 до <1/10)
- Помалку чести (≥1/1.000 до <1/100)
- Ретки (≥ 1/10.000 до <1/1.000)
- Многу ретки (< 1/10.000)
- Непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци)

За сите несакани дејства кои се пријавени пост-маркетиншки не е можно да се пресмета одредена честота на појавување и поради тоа тие се забележани со “непозната“ честота.

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

Табела на несакани дејства

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

Честота / Класа на системи на органи	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати

Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Агранулоцитоза	Тромбо-цитопенија, Леукопенија Панцитопенија	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Преосетливост (вклучувајќи анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Хипер-липидемија и покачување на мастите (триглицериди, холестерол); Промени во телесната тежина		Хипонатремија; Хипомагнеземија (погледнете во точка 4.4); Хипокалцемија[1]Хипокалемија[1]
Психијатриски нарушувања		Нарушувања на сонот	Депресија (и сите влошувања на состојбата)	Дезориентаци-ја (и сите влошувања на состојбата)	Халуцинација, Конфузија (особено кај предиспонирани пациенти, како и влошување на овие симптоми доколку постоеле од претходно)
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка Вртоглавица	Нарушување на осетот за вкус		Парестезија
Нарушувања на очите			Нарушувања на видот/ заматен вид		
Гастро-интестинални нарушувања	Полипи на фундусните жлезди (бенигни)	Дијареја; Гадење/ повраќање; Надуеност и гасови; Запек; Сува уста; Болка и непријатно чувство во стомакот			Микроскопски колитис

Хепато-билијарни нарушувања	Покачени хепатални ензими (трансами-нази, γ-GT)	Покачен билирубин		Хепатоцелуларно оштетување; Жолтица; Хепатоцелуларна слабост	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Исип/ егзантем/ ерупции; Пруритус	Уртикарија; Ангиоедем		Stevens-Johnson-ов синдром; Lyell-ов синдром; Еритема мултиформе; Фото-сензитивност; Субакутен кутан лупус еритематозус (погледнете во точка 4.4) Реакции на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)	
Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Фрактура на колкот, зглобот или рбетот (погледнете во точка 4.4)	Артралгија; Мијалгија		Мускулен спазам[2]	
Ренални и уринарни нарушувања					Тубулоинтерстиц ијален нефритис (ТИН) (со можност за развивање на ренална инсуфициенција)
Нарушувања на репродуктив-ниот систем и градите		Гинекомастија			
Општи нарушувања и состојби на местото на администраци-ја	Астенија замор и малакса-ност	Покачена телесна температура Периферни едеми			

[1] Хипокалцемија и/или хипокалемија може да бидат поврзани со настанување на хипомагнеземија (погледнете во точка 4.4)

[2] Грчеви во мускулите како последица на нарушување на електролитите

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на корисtа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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

Симптоми
Не се познати симптоми на предозирање кај луѓето.
Системските изложувања на дози до 240 mg, администрирани интравенозно во период од 2 минути биле добро толерирани.

Третман
Бидејќи пантопразолот во голема мера се врзува за протеините, тој не се дијализира лесно.
Во случај на предозирање со клинички знаци на интоксикација, освен симптоматски и супортивен третман, не можат да се дадат специфични терапевтски препораки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на протонска 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 на париеталните клетки.

Во киселата средина на париеталните клетки, пантопразолот се конвертира во активна форма и го инхибира ензимот H^+/K^+-АТРаза, односно финалниот стадиум од создавањето на хлороводородната киселина во желудникот. Инхибицијата зависи од дозата и влијае на базалната и на стимулираната секреција на киселина. Кај поголемиот дел од пациентите, симптомите исчезнуваат по 2 недели. Како и со другите инхибитори на протонска пумпа и H_2 рецепторни инхибитори, терапијата со пантопразол ја намалува киселоста во стомакот и со тоа се зголемува нивото на гастрин пропорционално со намалувањето на киселоста. Зголемувањето на гастринот е реверзибилно. Поради тоа што пантопразолот се поврзува за ензимот дистално од нивото на 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 дали препаратот ќе се даде орално или интравенозно.

Вредностите на гастрин на гладно се зголемуваат под дејството на пантопразол. За време на краткотрајна употреба, во повеќето случаи тие 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 било забележано прекумерно зголемување. Како резултат на тоа, за време на долготраен третман, во мал број случаи било 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 било утврдено формирање на карциноидни прекурсори (атипична хиперплазија) или гастрични карциноиди, како што тоа било забележано за време на експериментите со животни (погледнете во точка 5.3).

Врз база на 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 подолго од една година.

За време на терапија со лекови кои намалуват излачување на киселина, се зголемува нивото на гастрин во серумот како одговор на намалената секреција на киселина. Исто така CgA се зголеми како резултат на намален гастричен ацидитет. Зголеменото ниво на CgA може да интерферира со испитувања за неуроендокрини тумори.
Достапни објавени докази предлагаат прекинување на терапијата со инхибиторите на протонска пумпа во период од 5 дена до 2 недели пред мерење на CgA. Ова е со цел да дозволи нивото на CgA кое може лажно да е покачено по терапија со инхибитори на протонска пумпа, да се врати во нормални рефернтни вредности.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција
Пантопразол брзо се апсорбира, а максималните плазматски концентрации се постигнуваат дури и после една перорална доза од 40 mg. Максималните серумски концентрации од приближно 2 - 3 mg/ml се постигнуваат во просек за приближно 2,5 часа, и овие вредности остануваат константни по повеќекратна администрација.
Фармакокинетиката не се разликува по еднократна или повторена администрација. При дози од 10 до 80 mg, плазматската кинетика на пантопразол е линеарна и по пероралната и по интравенската администрација.
Апсолутната биорасположивост на таблетата е одредена на приближно 77%. Истовременото внесување на храна нема влијание врз AUC, максималната серумска концентрација, а според тоа и на биорасположивоста. Со истовременото внесување на храна ќе се зголеми само варијабилноста на времето на доцнење на дејството.

Дистрибуција
Нивото на врзување на пантопразолот за плазматските протеини е приближно 98%. Волуменот на дистрибуција изнесува приближно 0,15 l/kg.

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

Елиминација
Полуживотот на елиминација изнесува околу 1 час, а клиренсот е приближно 0,1 l/h/kg. Биле забележани неколку случаи со одложена елиминација. Поради специфичното врзување на пантопразолот за протонската пумпа на париеталната клетка, полуживотот на елиминација не соодветствува со далеку подолготрајното дејство (инхибиција на секрецијата на киселина).
Главниот пат на екскреција на метаболитите на пантопразолот се состои од елиминација преку бубрезите (приближно 80%), а остатокот се екскретира преку фецесот. Главен метаболит и во плазмата и во урината е десметилпантопразол кој е конјугиран со сулфати. Полуживотот на главниот метаболит (приближно 1,5 часа) не е многу подолг од оној на пантопразолот.

Посебни популации:

Ренално нарушување
Не е потребно намалување на дозата кога пантопразолот се администрира кај пациенти со нарушена ренална функција (вклучувајќи и пациенти на дијализа). Како и кај здравите

индивидуи, полуживотот на пантопразолот е краток. Само многу мали количини на пантопразол се дијализираат. Иако главниот метаболит има умерено продолжен полуживот (2 до 3 часа), екскрецијата е сепак брза, и поради тоа не постои можност за акумулација.

Хепатално нарушување
Иако кај пациентите со хепатална цироза (класа A и B според Child), вредностите на полуживотот се зголемуваат на помеѓу 7 и 9 часа, и вредностите на AUC се зголемуваат за фактор во граници од 5 до 7, максималната концентрација во плазмата се зголемува незначително, само за фактор од 1.5 во споредба со здравите индивидуи.

Постари лица
Благото зголемување на AUC и C_{max} кај постарите волонтери во споредба со помладите, исто така не е клинички значајно.

Слаби метаболизери
Кај приближно 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 страна на CYP3A4. По администрација на еднократна доза од 40 mg пантопразол, просечната површина под плазматската крива концентрација-време била околу 6 пати повисока кај слабите метаболизери во споредба со волонтерите кои имаат функционален CYP2C19 ензим (силни метаболизери). Просечните максимални плазматски концентрации биле зголемени за приближно 60%. Овие наоди немаат влијание врз начинот на администрација на пантопразол.

Педијатриска популација
По администрација на една орална доза од 20 или 40 mg пантопразол кај деца на возраст од 5 до 16 години AUC и C_{max} биле во рамките на соодветните вредности кај возрасните.
По администрацијата на еднократни интравенски дози од 0,8 или 1,6 mg/kg пантопразол кај деца на возраст од 2 до 16 години, не била забележана значајна поврзаност помеѓу клиренсот на пантопразолот и возраста или тежината. AUC и волуменот на дистрибуција биле во согласност со податоците за возрасните.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не покажаа посебна опасност кај луѓето врз основа на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, токсичност при повторена доза и генотоксичност.

За време на една двегодишна студија за испитување на карциногеност кај стаорци била утврдена појава на неуроендокрини неоплазми. Исто така, во предниот дел од стомакот на стаорците биле пронајдени сквамозни клеточни папиломи. Механизмот кој води до формирање на гастрични карциноиди под дејство на супституираните бензимидазоли бил внимателно истражуван и се дошло до заклучок дека се работи за секундарна реакција на масивно зголемените нивоа на гастрин во серумот кои се појавиле кај стаорците за време на терапијата. При двегодишната студија на глодари, било забележано зголемување на бројот на хепатални тумори кај стаорците и женките глувци, што се смета дека се должи на високата стапка на метаболизирање на пантопразолот во црниот дроб.

Кај групата на стаорци на кои им била давана највисока доза (200 mg/kg) било забележано благо зголемување на појавата на неопластични промени на тиреоидеата. Појавата на овие неоплазми е поврзана со промените во распаѓањето на тироксинот во црниот дроб на стаорците индуцирани од страна на пантопразолот. Имајќи во предвид дека тераписката доза кај луѓето е ниска, не се очекуваат несакани дејства врз тироидната жлезда.

Во една перинатална и постнатална студија за репродукција кај стаорци дизајнирана за да го евалуира развојот на коските, беа забележани знаци на токсичност кај потомството (смртност, ниска средна вредност за телесна тежина, ниска средна вредност на покачување на телесна тежина и намален раст на коските) при експозиција (C_{max}) приближно 2x од клиничката експозицијата кај луѓето. При крај на фазата без употреба на лек, параметрите на коските беа слични низ сите групи и телесната тежина имаше исто така тенденција кон реверзибилност по периодот без употреба на лек. Зголемениот морталитет е само пријавен кај мали стаорци кои се во фаза на одбивање од доење (до 21 ден) што се порценува дека кореспондира со деца на возраст до 2 години. Важноста на овој наод за педијатриската популација не е сосома јасен. Претходна пери-постнатална студија кај стаорци со малку пониски дози не покажа несакани дејства при 3 mg/kg во споредба со ниски дози од 5 mg/kg во оваа студија.

Истражувањата не покажаа докази за нарушена плодност или тератогени ефекти.
Исто така, била испитувана пенетрацијата низ плацентата кај стаорците и било утврдено дека се зголемува со напреднатата гестација. Како резултат на тоа, концентрацијата на пантопразол во фетусот се зголемува кратко пред породувањето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:
манитол
кросповидон
натриум карбонат
сорбитол
калциум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:
хипромелоза,
повидон
титаниум диоксид (E171)
жолт железо оксид (E172)
пропилен гликол
метакрилна киселина - етил акрилатен кополимер (1: 1) раствор од 30 проценти
натриум лаурил сулфат
полисорбат 80
макрогол 6000
талк

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.
Овој лек не бара некакви посебни услови за чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (Al-foil, Al-foil): 14 гастрорезистентни таблети (1 блистер со 14 таблети), во пакување.
Блистер (Al-foil, Al-foil): 28 гастрорезистентни таблети (2 блистери со 14 таблети), во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Нолпаза гастрорезистентни таблети 40 mg, 14 таблети: 11-9452/2
Нолпаза гастрорезистентни таблети 40 mg, 28 таблети: 11-9453/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Нолпаза гастрорезистентни таблети 40 mg, 14 таблети: 20.10.2008/12.09.2017
Нолпаза гастрорезистентни таблети 40 mg, 28 таблети: 20.10.2008/12.09.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2024 година

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ