

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Nolpaza - Нолпаза 40 mg прашок за раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја вијала содржи 40 mg пантопразол (во облик на натриум сесквихидрат).

Екципиенси

Секоја вијала содржи 5,0 mg натриум цитрат дихидрат и натриум хидроксид q.s.

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една вијала, и поради тоа може генерално да се каже дека "не содржи натриум".

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање.

Бела до приближно бела униформна порозна маса.

За раствор кој е подготвен со 10 ml 0,9 % NaCl раствор, рН вредноста изнесува приближно 10 и осмоларноста приближно 382 mOsm/kg.

За раствор кој е подготвен со дополнителни 100 ml 0,9 % NaCl раствор или 5% гликозен раствор, рН вредноста изнесува приближно 9 и 8,5, соодветно.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Нолпаза е индициран за употреба кај возрасни за:

- рефлуксен езофагитис
- гастричен и дуоденален улкус
- Zollinger-Ellison-ов синдром и други патолошки хиперсекреторни состојби.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Овој лек треба да го администрира медицинско лице и при тоа е потребен соодветен медицински надзор.

Интравенската администрација на пантопразол се препорачува само во случаи кога не е соодветна пероралната апликација. Постојат податоци за интравенска употреба во траење до 7 дена. Затоа, веднаш откако ќе може да се примени пероралната терапија, треба да се прекине i.v. терапијата со пантопразол и да се продолжи со 40 mg p.o. пантопразол.

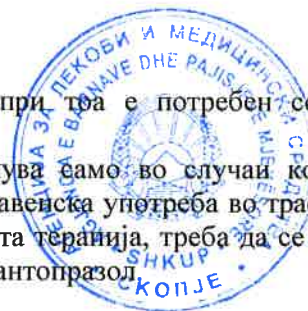
Препорачана доза:

Гастричен и дуоденален улкус, рефлуксен езофагитис

Препорачаната интравенска доза е една вијала пантопразол (40 mg) дневно.

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 i.v. Потоа, дозите



може да се титрираат, зголемуваат или намалуваат во зависност од потребите, врз основа на мерењето на секрецијата на гастрична киселина. При дози 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 пантопризол, но не треба да се применува подолго од она што е неопходно за да се постигне соодветна контрола на киселината.

Во случаи кога е потребно брзо воспоставување на контрола на лачењето на киселина, доволна е почетна доза од 2 x 80 mg пантопризол i.v. за да се постигне посакуваното намалување на киселината (<10 mEq/h) во рок од еден час кај поголемиот дел од пациентите.

Посебни групи на пациенти

Педијатриски пациенти:

Искуството кај деца е ограничено. Поради тоа, не се препорачува употреба на i.v. пантопризол кај пациенти на возраст до 18 години се додека не бидат достапни дополнителни податоци.

Пациенти со хепатални заболувања:

Кај пациентите со тешки хепатални заболувања, не се препорачува надминување на дневна доза од 20 mg пантопризол (половина вијала од 40 mg пантопризол) (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со ренални заболувања:

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

Постари пациенти:

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари.

Начин на употреба:

Готовиот раствор за инјектирање се подготвува во 10 ml натриум хлорид 9 mg/ml (0,9 %) раствор за инјектирање. За подетални инструкции за подготовка погледнете во точка 6.6. Подготвениот раствор може да се администрира директно или по мешање со 100 ml натриум хлорид раствор за инјектирање 9 mg/ml (0,9 %) или со 50 mg/ml (5 %) гликозен раствор за инјектирање.

По подготовката, растворот треба да се употреби во рок од 12 часа (погледнете во точка 6.3).

Овој медицински производ треба да се администрира интравенозно во период од 2 до 15 минути.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на супституирани бензимидазоли, или на некоја од помошните супстанции на лекот.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Гастричен малигнитет

Симптоматскиот одговор на пантопризол 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 натамошни испитувања ако и покрај соодветната терапија симптомите се уште присутни.

Хепатални заболувања

Кај пациентите со тешки хепатални заболувања, за време на терапијата потребно е да се следат нивоата на ензимите на црниот дроб. Во случај нивоата на ензимите да се покачат, потребно е да се прекине интравенската терапија со пантопризол. (Погледнете и во точка 4.2).



Комбинирана терапија

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

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 рН, како што е атазанавир, како резултат на сигнификантната редукција на неговата биорасположивост (погледнете во точка 4.5).

Гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии

Терапијата со пантопразол може да доведе до благо зголемување на ризикот од појава на гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии (на пример, *Salmonella*, *Campylobacter* и *C. difficile*).

Хипомагнезијемја

Ретко биле пријавени случаи на тешка хипомагнезијемја кај пациенти третирани со инхибитори на протонска пумпа (ППИ), како што е пантопразол, во период од најмалку три месеци, а во повеќето случаи од една година. Може да се појават сериозни манифестации на хипомагнезијемја како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, вртоглавица и вентрикуларна аритмија, но тие можат да започнат незабележливо и да бидат занемарени. Хипомагнезијемја може да доведе до хипокалцемија и/или хипокалемија (see section 4.8). Кај повеќето пациенти, хипомагнезијемјата (и хипомагнезијемја асоцирана 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 хипомагнезијемја (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 упатства и треба да примаат соодветна доза на витамин Д и калциум.

Субакутен кутан лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонска пумпа се асоцирани со многу ретки случаи на SCLE. Доколку настанат лезии, особено во делови на кожата кои се изложени на сонце, и доколку се пропратени со артралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош и здравствениот работник треба да смета на прекин на терапијата со лекот Нолпаза. Појава на SCLE по претходна терапија со инхибитор на протонска пумпа може да го зголеми ризикот за појава на SCLE со други инхибитори на протонска 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.

Натриум

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на доза, и поради тоа може генерално да се каже дека "не содржи натриум".

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 други лекови каде гастричната pH е важна детерминанта за перорална биорасположивост, на пример некои азолни антифунгални лекови како што се: кетоназол, 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 сигнификантна редуција на биорасположливоста (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 варфарин)

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 протромбинско 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 при карцином и псоријаза, може да биде потребно привремено повлекување на пантопразолот.

Други студии за интеракции

Пантопразолот се метаболизира во значајна мерка во црниот дроб преку цитохром P450 ензимскиот систем. Главниот метаболитен пат е деметилација преку CYP2C19, а другите метаболитни патишта вклучуваат оксидација преку CYP3A4. Студите за испитување на интеракции со лекови кои исто така се метаболизираат преку овие патишта, како што се карбамазепин, диазепам, флибенкламид, 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 лекот Нолпаза 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

р-гликопротеинот.

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

Беа изведени и студии за испитување на интеракциите 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 концентрациите 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). Пантопразол не треба да се употребува за време на бременост освен доколку е неопходно.

Доење

Студиите на животни покажаа дека пантопразолот се излучува во млекото. Пријавено е излучување и во мајчиното млеко кај луѓето. Затоа потребна е одлука дали да се продолжи/ или да се прекине со доење или да се продолжи/ или да се прекине со терапијата со пантопразол 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

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 поделени според следнава класификација на честотата на појавување:

Многу чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Ретки ($< 1/1\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Многу ретки ($1/10\ 000$); Непознато (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 од пантопразол забележани за време на клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство.

Честота Класа на системи на органи	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознато
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			агранулоцитоза	тромбоцитопенија, леукопенија, панцитопенија	
Нарушувања на имунолошкиот систем			преосетливост (вклучувајќи анафилактични реакции и анафилактичен шок)		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			хиперлипидемија и покачување на масните (триглицериди, холестерол); промени во телесната тежина		хипонатремија; хипомагнезимија (погледнете во точка 4.4); хипокалцемија ¹ ; хипокалемија ¹
Психијатриски и нарушувања		нарушувања на сонот	депресија (и сите влошувања на состојбата)	дезориентација (и сите влошувања на состојбата)	халуцинација, конфузија (особено кај предиспониран и пациенти, како и влошување на овие симптоми доколку постоеле од претходно)
Нарушувања на нервниот систем		главоболка ртоглавица	нарушување на осетот за вкус		парестезија
Нарушувања на очите			нарушувања на видот/ заматен вид		



Гастро-интестинални нарушувања	Полипи на фундус и жлезди (бенигни)	дијареја; гадење/ повраќање; надуеност и флатуленција; запек; сува уста; болка и непријатно чувство во стомакот			Микроскопски колитис
--------------------------------	-------------------------------------	---	--	--	----------------------

Честота Класа на системи на органи	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Чести
Хепато-билијарни нарушувања		покачени хепатални ензими (трансаминази, γ -GT)	покачен билирубин		хепато-целуларно оштетување; жолтица; хепато-целуларна слабост
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		исип/ егзантем/ ерупции; пруритус	уртикарија; ангиоедем		Stevens-Johnson-ов синдром; Lyell-ов синдром; еритема мултиформе; фотосензитивност; Субакутен кутан лупус еритематозус (погледнете во точка 4.4); Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми DRESS
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво		фрактура на колкот, зглобот или рбетот (погледнете во точка 4.4)	артралгија; миалгија		Спазам на мускулите
Ренални и уринарни нарушувања					тубулоинтерстицијален нефритис (TIN)(со можност за развивање на ренална инсуфициенција)
Нарушувања на репродуктив-			гинекомастија		



ниот систем и градите					
Општи нарушувања и состојби на местото на администрацијата	тромбофлебитис на местото на инјектирање	астенија, замор и малаксаност	покачена телесна температура; периферни едеми		

1. Хипокалцемија и/или хипокалемија може да бидат поврзани со настанувањето на хипомагнезмија (погледнете во точка 4.4)

2. Мускулен спазам как опоследица на електролитни нарушувања

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 користа 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

Пантопразолот во голема мера се поврзува за протеините, затоа 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

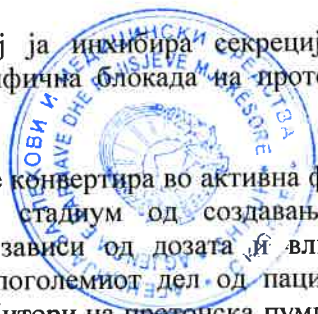
5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на протонска пумпа, АТС код: A02BC02.

Механизам на дејство

Пантопразолот претставува супституиран бензимидазол кој ја инхибира секрецијата на хлороводородната киселина во желудникот 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 блокатори, 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). Дејството е исто без разлика дали препаратот ќе се даде перорално или интравенозно.

Фармакодинамички дејства

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, нивото на гастрин се удвојува. 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 експерименти 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 намалуваат излучување 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 референтни вредности.

5.2 Фармакокинетика

Опита фармакокинетика

Фармакокинетските својства не варираат по еднократна или повторена администрација. При дози од 10 до 80 mg, кинетиката на пантопразол во плазмата е линеарна и по пероралната и по интравенската администрација.

Дистрибуција

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

Биотрансформација

Оваа супстанција приближно целосно се метаболизира преку црниот дроб. Главниот метаболен пат е деметилација преку CYP2C19 со последователна сулфатна конјугација, а останатите патишта на вклучуваат оксидација преку CYP3A4.

Елиминација

Полуживотот на елиминација изнесува околу 1 час, а клиренсот е околу 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 елиминира преку фецесот. Главен метаболит и во плазмата и во урината е десметилпантопразол кој е конјугиран со сулфати. Полуживотот на главниот метаболит (околу 1,5 часа) не е многу подолг од оној на пантопразолот.

Посеби популации



Ренално нарушување

Не е потребно намалување на дозата кога пантопразолот се администрира кај пациенти со нарушена ренална функција (вклучувајќи и пациенти на дијализа). Кај нив 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 А и В во согласност со Child), вредностите на полуживотот се зголемуваат помеѓу 7 и 9 часа, и вредностите на AUC се зголемуваат за фактор 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 метаболитори Кај приближно 3% од Европската популација постои недостаток на функционален CYP2C19 ензим и тие се наречени слаби метаболитери. 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 метаболитери во споредба со волонтерите кои имаат функционален CYP2C19 ензим (силни метаболитери). Просечните максимални плазматски концентрации биле зголемени за околу 60%. Овие наоди немаат влијание врз начинот на администрација на пантопразол.

Педијатриска популација

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 двегодишната студија за испитување на карциногеност кај стаорци била утврдена појава на неуроендокрини неоплазми. Исто така, во предниот дел од стомакот на стаорците биле пронајдени сквамозно клеточни папиломи. Механизмот кој води до формирање на гастрични карциноиди под дејство на супституираните бензимидазоли беше внимателно истражуван и се дојде до заклучок дека се работи за секундарна реакција на масивно зголемено ниво на гастрин во серумот кое се појавува кај стаорците за време на терапијата. При двегодишната студија кај глодари, било забележано зголемување на бројот на хепатални тумори кај стаорците и женките глвци, 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 тироидната жлезда. 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 пери-постнатална репродуктивна студија кај стаорци дизајнирана за да се процени развојот на коските, знаци на токсичност кај потомството (морталитет, ниска средна телесна тежина, ниска покачување на средната телесна тежина и намален раст на коските) беа забележани со експозиции (C_{max}) приближно 2x од клиничката експозиција кај човекот. Кон крај на фазата на



опоравување, параметрите на коските беа слични низ групите и телесните тежини имаа тенденција на реверзибилност по периодот на опоравување без употреба на лекови. Зголемеиот mortalitet е само пријавен кај малецки на стаорец кои се пред одбивање од цицање (до 21 ден возраст) што е естимирано да одговара кај деца до 2 годишна возраст. Релевантноста на овој наод за педијатриската популација не е сосема јасен. Претходна перипостнатална студија кај стаорци во пониски дози не покажа несакани дејства во дози од 3 mg/kg во споредба со ниски дози од 5 mg/kg во овие студии. Истражувањата не покажаа докази за нарушена плодност или тератогени дејства. Исто така, беше испитувана пенетрацијата низ плацентата кај стаорците и беше утврдено дека се зголемува со напредната гестација. Како резултат на тоа, концентрацијата на пантопразол во фетусот се зголемува кратко пред породувањето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

манитол
натриум цитрат дихидрат
натриум хидроксид (за прилагодување на рН вредноста)

6.2 Инкомпатибилности

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен оние наведени во точка 6.6.

6.3 Рок на употреба

Спакуван: 3 години

По подготовката или подготовката и разредувањето, докажана е хемиска и физичка стабилност за користење на лекот во рок од 12 часа на температура од 25°C.

Од микробиолошка гледна точка, овој производ треба да се употреби веднаш. Доколку не се употреби веднаш, времето на чување и состојбата на лекот пред употребата се на одговорност на корисникот.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Чувајте ја вијалата во надворешното картонско пакување со цел да се заштити од светлина. За условите на чување на подготвениот и разредениот медицински производ, погледнете во точка 6.3.

6.5 Пакување

Безбојна, стаклена вијала, 15 ml, тип I, затворена со сив хлоробутилен блокатор и алуминиумско капаче, која содржи 40 mg прашок за раствор за инјектирање. Големини на пакувањето: 1 вијала.

6.6 Упатство за употреба

Готовиот раствор за инјектирање се подготвува со инјектирање на 10 ml натриум хлорид раствор за инјектирање 9 mg/ml (0,9%) во вијалата која го содржи лиофилизираниот прашок. Подготвениот раствор треба да биде бистар и безбоен. Растворот може да се администрира директно или по мешање со 100 ml натрум хлорид раствор за инјектирање 9 mg/ml (0,9%) или



со 50 mg/ml (5%) гликозен раствор за инјектирање. За разредување треба да се користат стаклени или пластични садови.

Нолпаза прашокот за раствор за инјектирање 40 mg не треба да се подготвува или меша со други растворувачи кои не се наведени во ова упатство.

Овој лек треба да се администрира интравенозно во период од 2 до 15 минути.

Содржината на вијалата е само за еднократна употреба. Производот што ќе остане во садот, или пак доколку настане промена на неговиот изглед (на пример, ако забележите заматеност или талог), мора да се фрли во согласност со локалните регулативи.

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

1 вијала: 15-4463/10; 11-6372/9

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

28.10.2010/29.12.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

01/2024

