

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolpaza 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pantoprazol 40 mg (sub formă de pantoprazol sodic sesquihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține citrat de sodiu dihidrat 5,0 mg și hidroxid de sodiu q.s.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere albă sau aproape albă, uniformă, poroasă.

În cazul reconstituirii cu 10 ml soluție NaCl 0,9%, pH-ul soluției este de aproximativ 10, iar osmolaritatea este de aproximativ 382 mOsm/kg.

Dacă soluția reconstituită se diluează ulterior cu 100 ml soluție NaCl 0,9% sau 100 ml soluție glucoză 5%, pH-ul este de aproximativ 9 respectiv, 8,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Pantoprazolul este indicat la adulți pentru tratamentul:
- Esofagitei de reflux.
- Ulcerului gastric și duodenal.
- Sindromului Zollinger–Ellison și alte afecțiuni hipersecretoarei patologice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acest medicament trebuie administrat de către un cadru medical calificat și sub supraveghere medicală adecvată.

Administrarea intravenoasă de pantoprazol este recomandată numai dacă administrarea orală nu este posibilă. Datele sunt disponibile pentru administrarea intravenoasă pentru o perioadă de până la 7 zile. De aceea, când terapia orală este posibilă, tratamentul cu pantoprazol administrat intravenos trebuie întrerupt și trebuie administrat pantoprazol 40 mg pe cale orală.

Doze recomandate

Ulcer duodenal, ulcer gastric, esofagită de reflux

Doza intravenoasă recomandată este de un flacon pantoprazol (40 mg) pe zi.

Sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretoarei patologice

Pentru tratamentul de lungă durată al sindromului Zollinger-Ellison și al altor afecțiuni hipersecretoarei patologice, pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 80

mg pantoprazol administrat intravenos. Ulterior, doza poate fi stabilită treptat prin creștere sau descreștere, după caz, utilizând ca referință determinările secreției acide gastrice. În cazul administrării unei doze de peste 80 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată de două ori pe zi. O creștere temporară a dozei peste 160 mg pantoprazol este posibilă, dar nu trebuie menținută mai mult decât este necesar pentru controlul corespunzător al acidității.

În cazul în care este necesar un control rapid al acidității gastrice, la majoritatea pacienților este suficientă o doză inițială de 2 x 80 mg pantoprazol administrat intravenos pentru scăderea acidității gastrice la valorile necesare (<10 mEq/oră), în decurs de o oră.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza zilnică de 20 mg pantoprazol (jumătate de flacon de pantoprazol 40 mg) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nolpaza 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, Nolpaza 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă nu este recomandată pentru utilizare la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.2, dar nu se pot face recomandări privind posologia.

Mod de administrare

Soluția pentru utilizare este obținută prin reconstituire în 10 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Pentru instrucțiuni privind prepararea, vezi pct. 6.6. Soluția reconstituită poate fi administrată direct sau după diluare cu 100 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 55 mg/ml 5%).

După reconstituire, soluția trebuie utilizată în decurs de 12 ore (vezi pct. 6.3).

Medicamentul trebuie administrat intravenos într-un interval cuprins între 2 și 15 minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienți enumerate în pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, enzimele hepatice trebuie monitorizate în timpul tratamentului. În cazul creșterii enzimelor hepatice, administrarea pantoprazolului i.v. trebuie întreruptă. (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni maligne gastrice

Răspunsul simptomatic la pantoprazol poate masca simptomele malignității gastrice și poate întârzia diagnosticul.

La apariția oricărui simptom alarmant (de exemplu, pierdere semnificativă neintenționată în greutate, vărsături recurente, disfagie, hematemeză, anemie sau melenă) și când este suspectat sau prezent ulcerul gastric, trebuie exclus caracterul malign prin diagnostic diferențial.

Dacă în cazul unui tratament adecvat, simptomele persistă, trebuie efectuate investigații suplimentare.

Administrare concomitentă cu inhibitori de protează HIV

Administrarea concomitentă a pantoprazolului nu este recomandată cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția depinde de pH-ul acid intragastric, cum ar fi atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.5).

Infecțiile bacteriene gastro-intestinale

Tratamentul cu Nolpaza poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale determinate de bacterii cum ar fi *Salmonella* și *Campylobacter* sau *C. difficile*.

Hipomagnezemie

La pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum este pantoprazolul, timp de cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, timp de 1 an, rareori a fost raportată apariția unei hipomagnezemii severe. În cazul hipomagnezemiei pot apărea simptome severe, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, însă acestea pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. Hipomagnezemia poate duce la hipocalcemie și/sau hipokaliemie (vezi pct. 4.8). La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagnezemia (și hipomagneziemia asociată hipocalcemie și/sau hipokaliemie) s-a ameliorat după administrarea magneziului și întreruperea tratamentului cu IPP.

La pacienții la care este necesar tratamentul prelungit cu IPP sau care iau IPP în asociere cu digoxină sau medicamente care determină hipomagnezemie (de exemplu, diuretice), personalul medical trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor magneziului înainte de inițierea tratamentului cu IPP și, ulterior, periodic în timpul tratamentului.

Fracturi osoase

Inhibitorii pompei de protoni, în special utilizați în doze mari și pentru o perioadă îndelungată (>1 an), pot crește ușor riscul fracturilor de șold, ale articulației pumnului și a coloanei vertebrale, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți.

Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul total de fractură cu 10–40%. O parte a acestei creșteri se poate datora altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească tratament conform ghidurilor curente de tratament și trebuie să primească cantități adecvate de vitamină D și calciu.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociate cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse la soare ale pielii și dacă sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală și medicul trebuie să ia în considerare oprirea tratamentului cu Nolpaza. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de LECS cu alți inhibitori ai pompei de protoni.

Interferența cu testele de laborator

Nivelul crescut de cromogranină A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Nolpaza trebuie oprit cel puțin 5 zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă valorile CgA și gastrină nu au

revenit la intervalul de referință după evaluarea inițială, evaluările trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitor al pompei de protoni.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu“.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Produse medicamentoase cu farmacocinetică de absorbție dependentă de pH

Datorită inhibării profunde și de lungă durată a secreției gastrice acide, pantoprazolul poate interfera cu absorbția altor medicamente a căror biodisponibilitate depinde de pH-ul gastric, care este un factor determinant important al disponibilității orale, de exemplu unele antifungice azolice, cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul și alte medicamente, cum este erlotinib.

Inhibitori de protează HIV

Administrarea concomitentă a pantoprazolului nu este recomandată cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția depinde de pH-ul acid intragastric, cum ar fi atazanavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.4).

Dacă se consideră inevitabilă combinarea inhibitorilor de protează HIV cu un inhibitor al pompei de protoni, se recomandă o monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcarea cu virus). Nu trebuie depășită o doză de pantoprazol de 20 mg pe zi. Este posibil ca doza de inhibitor de protează HIV să fie ajustată.

Anticoagulante cumarinice (fenprocumon sau warfarină)

Administrarea concomitentă de pantoprazol cu warfarină sau fenprocumonă nu a afectat farmacocinetica warfarinei, fenprocumonului sau INR. Cu toate acestea, au existat raportări privind creșterea INR și a timpului de protrombină la pacienții care au primit IPP și warfarină sau fenprocumonă concomitent. Creșteri ale INR și timpului de protrombină poate duce la sângerări anormale și chiar la moarte. Pacienții tratați cu pantoprazol și warfarină sau fenprocumonă ar putea necesita monitorizarea creșterii INR și a timpului de protrombină

Metotrexat

Utilizarea concomitentă de metotrexat în doze mari (de exemplu, 300 mg) și inhibitorii pompei de protoni, după cum s-a raportat, crește nivelului de metotrexat la unii pacienți. Prin urmare, în cazul în care metotrexat este utilizat în doze mari, de exemplu în tratamentul cancerului și psoriazisului, o retragere temporară de pantoprazol trebuie să fie luată în considerare.

Alte studii de interacțiune

Pantoprazolul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450. Calea principală de metabolizare este demetilarea prin intermediul CYP2C19, iar alte căi metabolice includ oxidare prin intermediul CYP3A4.

În studiile de interacțiune cu medicamente metabolizate prin intermediul aceluiași sistem enzimatic, cum sunt carbamazepină, diazepam, glibenclamidă, nifedipină și contraceptive orale care conțin levonorgestrel și etinilestradiol, nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic.

Nu poate fi exclusă interacțiunea pantoprazolului cu alte medicamente sau compuși metabolizați utilizând același sistem enzimatic.

Rezultatele unor studii de interacțiune au demonstrat că pantoprazolul nu influențează metabolizarea unor substanțe active prin intermediul CYP1A2 (cum sunt cafeina, teofilina), CYP2C9 (cum sunt piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (cum este metoprololul), CYP2E1 (cum este etanolul) și nici nu interferează cu absorbția digoxinei mediată de p-glicoproteină.

Nu s-au observat interacțiuni la administrarea concomitentă cu antiacide.

Au fost efectuate studii de interacțiune în cazul administrării concomitente de pantoprazol și anumite antibiotice (claritromicină, metronidazol, amoxicilină). Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic.

Medicamente care inhibă sau induc CYP2C19:

Inhibitorii CYP2C19, cum ar fi fluvoxamina, pot crește expunerea sistemică a pantoprazolului. O reducere a dozei poate fi luată în considerare la pacienții tratați pe termen lung cu doze mari de pantoprazol sau cu insuficiență hepatică.

Inductorii enzimatici care afectează CYP2C19 și CYP3A4, cum ar fi rifampicina și sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot reduce concentrațiile plasmatice ale IPP metabolizate prin aceste sisteme enzimatic.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

O cantitate moderată de date privind femeile gravide (între 300-1000 de rezultate ale sarcinii) nu indică toxicitate malformativă sau feto / neonatală a pantoprazolului.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Nolpaza în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile la animale au arătat excreția pantoprazolului în laptele matern. Nu există informații suficiente privind excreția pantoprazolului în laptele uman, dar a fost raportată excreția în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți / sugari. De aceea, o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea / abținerea de la tratament cu Nolpaza trebuie să țină cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu Nolpaza pentru femeie.

Fertilitate

Nu s-au evidențiat afectări ale fertilității după administrarea de pantoprazol în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pantoprazolul nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot apărea reacții adverse la medicament, cum sunt amețeli și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă prezintă astfel de simptome, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

În tabelul următor sunt prezentate reacțiile adverse la pantoprazol, clasificate în funcție de frecvența de apariție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

rare (<1/10000),

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cazul reacțiilor adverse apărute în perioada de după punere pe piața a medicamentului, nu se poate lua în considerare frecvența de apariție, de aceea sunt menționate la categoria “cu frecvență necunoscută”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșcătoare a gravității.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecven te	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	trombocitopenie, leucopenie, pancitopenie, hipokaliemie	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipide- mie și creștere a concentrați- ilor plasmatiche ale lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări ale greutateii corporale		hiponatremie, Hipomagneze mie (vezi pct. 4.4); Hipocalcemie ¹ hipokaliemie
Tulburări psihice		tulburări ale somnului	depresie (toate stadiile)	dezorientare (toate stadiile)	halucinații, confuzie (în special la pacienții cu predispoziție, precum și agravarea simptomelor preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee, amețeli	Modificări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			tulburări de vedere/ve- dere încetoșată		

Tulburări gastrointestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	diaree; greață/vărsături; distensie abdominală și meteorism constipație xerostomie durere și disconfort abdominal			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (transaminaze, -GT)	creșterea bilirubinemi ei		leziune hepato-celulară; icter; insuficiență hepato-celulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie /exantem/ erupție: prurit	urticarie; angioedem		sindrom Stevens- Johnson; sindrom Lyell; eritem polimorf; fotosensibilitate; Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4) Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice DRESS
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		fractură de șold, articulație a pumnului sau coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)	atralgie; mialgie		spasm muscular ⁽²⁾
Tulburări renale și ale căilor urinare					nefrită tubulointerstițială(N TI)(cu posibilă progresie în insuficiența renală)

Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomas- tie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	trombo- flebită la nivelul locului de administ rare	astenie, fatigabili- tate și stare generală de rău	creșterea temperatu- rii corpului; edem periferic		

¹ Hipocalcemia și/sau hipokaliemia pot fi legate de apariția hipomagneziemiei (vezi pct. 4.4)

² Spasm muscular ca o consecință a perturbării electrolitice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: <http://www.amdm.gov.md> sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu sunt cunoscute simptomele supradozajului la om.

Dozele de până la 240 mg, administrate intravenos în decurs de 2 min, au fost bine tolerate. Deoarece pantoprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, nu este ușor dializabil.

Tratament

În caz de supradozaj cu semne clinice de intoxicație, în afară de tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale, nu se pot face alte recomandări de măsuri terapeutice specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC02.

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un benzimidazol substituit care inhibă secreția acidă gastrică prin blocarea specifică la nivelul pompelor de protoni din celulele parietale.

Pantoprazolul este convertit la forma sa activă, în mediul acid al celulelor parietale, unde inhibă enzima ATP-aza H^+/K^+ , adică etapa finală de producere a acidului clorhidric în stomac. Inhibarea este dependentă de doză și influențează atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă provocată. La majoritatea pacienților, simptomele dispar în decurs de 2 săptămâni. Similar altor inhibitori de pompă de protoni și antagoniști ai receptorilor H_2 , tratamentul cu pantoprazol determină reducerea acidității la nivelul stomacului și, astfel, o creștere a gastrinемiei, proporțională cu reducerea acidității. Creșterea gastrinемiei este

reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal față de nivelul receptorilor celulari, poate inhiba secreția de acid clorhidric, independent de stimularea cu alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este identic, indiferent dacă medicamentul este administrat oral sau intravenos.

Efecte farmacodinamice

În timpul tratamentului cu pantoprazol, valorile gastrinei în perioada dintre mese sunt crescute. În cazul unui tratament pe o perioadă scurtă, în majoritatea cazurilor, aceste valori nu depășesc valorile maxime obișnuite. În timpul unui tratament de lungă durată, concentrațiile plasmatice ale gastrinei sunt dublate, în majoritatea cazurilor. Ca rezultat, în timpul unui tratament de lungă durată, într-un număr mic de cazuri, numărul celulelor endocrine specifice (ECL) din stomac crește ușor până la moderat (similar hiperplaziei adenomatoide). Totuși, conform studiilor efectuate până în prezent, apariția precursorilor tumorilor carcinoide (hiperplazie atipică) sau a tumorilor carcinoide gastrici, așa cum a fost observată în timpul testelor la animale (vezi pct. 5.3), nu a fost observată la om.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretoorii, gastrina serică crește ca răspuns la scăderea secreției de acid. De asemenea, CgA crește datorită acidității gastrice scăzute. Nivelul crescut de CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Dovezile publicate disponibile sugerează că inhibitorii pompei de protoni trebuie întreruși între 5 zile și 2 săptămâni înainte de evaluarea CgA. Acest lucru este de a permite nivelurile de CgA care ar putea fi ridicate în mod fals după tratamentul cu PPI pentru a reveni la intervalul de referință.

După cum reiese din studiile efectuate la animale, nu poate fi exclusă influența unui tratament pe termen îndelungat cu pantoprazol, care depășește perioada de un an, asupra parametrilor endocrini ai tiroidei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică generală

Farmacocinetica nu variază după administrarea unei doze unice sau după administrarea de doze repetate. Pentru un interval de doze cuprinse între 10 și 80 mg, farmacocinetica pantoprazolului în plasmă este liniară, atât după administrarea orală, cât și după cea intravenoasă.

Distribuție

Pantoprazolul se leagă de proteinele serice într-o proporție de aproximativ 98%. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,15 l/kg.

Biotransformare

Substanța este metabolizată aproape exclusiv la nivel hepatic. Calea principală de metabolizare este demetilarea prin intermediul enzimei CYP2C19, urmată de sulfoconjugare; alte căi metabolice includ oxidarea prin intermediul enzimei CYP3A4.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1 oră și clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/oră și kg. Au existat cazuri de subiecți la care s-a constatat o eliminare întârziată. Datorită legării specifice a pantoprazolului de pompele de protoni de la nivelul celulei parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este corelat cu o durată de acțiune mai lungă (inhibare a secreției acide).

Eliminarea renală reprezintă principala cale de excreție (aproximativ 80%) pentru metabolizii pantoprazolului, restul eliminându-se prin materiile fecale. Principalul metabolit, atât plasmatic cât și urinar, este demetilpantoprazolul, care este sulfoconjugat. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului principal (aproximativ 1,5 ore) nu este cu mult mai mare decât cel al pantoprazolului.

Grupe speciale de subiecți

Insuficiență renală

Nu se recomandă reducerea dozei atunci când se administrează pantoprazol la pacienții cu insuficiență renală (inclusiv la pacienții dializați). Ca și în cazul subiecților sănătoși, timpul de înjumătățire al pantoprazolului este scurt. Numai cantități foarte mici de pantoprazol sunt dializate. Deși metabolitul principal are un timp de înjumătățire moderat (2 - 3 ore), excreția este încă rapidă și, prin urmare, acumularea nu are loc.

Insuficiență hepatică

Deși la pacienții cu ciroză hepatică (clasele A și B conform clasificării Child) valorile de înjumătățire plasmatică crescute au crescut cu 7 până la 9 ore, și valorile ASC au crescut cu un coeficient de 5-7, concentrația maximă serică a crescând numai cu 1,5 în comparație cu subiecții sănătoși

Vârstnici

O ușoară creștere a ASC și a Cmax la voluntarii vârstnici comparativ cu pacienții mai tineri nu este, relevantă din punct de vedere clinic.

Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă

Aproximativ 3% din populația Europei este reprezentată de persoane cu lipsa unei enzime CYP2C19 funcționale, de aceea sunt numite metabolizatori lenți. La aceste persoane, metabolizarea pantoprazolului este, probabil, catalizată de enzima CYP3A4. După administrarea unei doze unice de 40 mg pantoprazol, valoarea medie a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a fost de aproximativ 6 ori mai mare la metabolizatorii lenți, comparativ cu subiecții care prezentau o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori rapizi). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime a fost crescută cu aproximativ 60%. Aceste date nu prezintă implicație asupra dozelor și modului de administrare ale pantoprazolului.

Copii și adolescenți

Ca urmare a administrării intravenoase a unei doze unice de 0,8 sau 1,6 mg/kg pantoprazol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani, nu a existat nicio asociere semnificativă între clearance-ul pantoprazolului și vârstă sau greutate. ASC și volumul de distribuție au fost în concordanță cu datele obținute la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, s-au descoperit neoplasme neuroendocrine. În plus, în cadrul unui studiu s-au descoperit papiloame cu celule scuamoase în partea anterioară a stomacului șobolanilor. Mecanismul care duce la formarea de tumori carcinoide gastrice după administrarea benzimidazolilor substituiți a fost atent investigat și duce la concluzia că este o reacție secundară la creșterea masivă a gastrinemiei, care are loc la șobolan în timpul tratamentului cu doze mari cronice.

În studiile cu durata de doi ani efectuate la rozătoare, s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani și femelele de șoareci, iar acestea au fost interpretate ca fiind determinate de metabolizarea hepatică intensă a pantoprazolului.

La un grup de șobolani cărora li s-a administrat cea mai mare doză (200 mg/kg) într-un studiu cu durata de doi ani, s-a observat o creștere ușoară a modificărilor neoplazice la nivelul tiroidei. Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol asupra degradării tiroxinei în ficatul șobolanilor. Nu se așteaptă reacții adverse tiroidiene la om, deoarece doza terapeutică este mică.

Într-un studiu de reproducere peripostnatală la șobolani, conceput pentru a evalua dezvoltarea osoasă, semne de toxicitate a descendenților (mortalitate, greutate corporală medie mai mică, creștere medie mai mică în greutate și scăderea creșterii osoase) au fost observate la expunerea (C_{max}) de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om. La sfârșitul fazei de recuperare, parametrii osoși erau similar între grupuri și greutatea corporală, erau, de asemenea, în tendință spre reversibilitate după o perioadă de recuperare fără medicamente. Creșterea mortalității a fost raportată doar la puii de șobolan preîntărcare (cu vârsta de până la 21 de zile) care se estimează că corespund sugarilor până la vârstă de 2 ani. Relevanța acestei descoperiri pentru populația pediatrică este neclară. Un studiu anterior peri postnatal la șobolani la doze ușor mai mici nu a constatat efecte adverse la 3 mg / kg comparativ cu o doză mică de 5 mg / kg în acest studiu

Investigațiile nu au prezentat dovezi de afectare a fertilității sau efecte teratogene.

Traversarea placentei a fost studiată la șobolan și s-a descoperit că aceasta crește odată cu vârsta sarcinii. Ca urmare, concentrația de pantoprazol este ușor crescută la nivel fetal, înainte de naștere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Citrat de sodiu dihidrat

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

După reconstituire sau reconstituire și diluare, stabilitate chimică și fizică în cursul utilizării este de 12 ore, la o temperatură de 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului sub formă reconstituită și diluată, vezi pct.6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă cu capacitatea de 15 ml, din sticlă incoloră de tip I, ermetizat cu dop din clorobutil, de culoare gri și capsă detașabilă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție injectabilă 40 mg.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluția pentru utilizare intravenoasă se obține prin injectarea a 10 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul cu pulbere. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră. Această soluție poate fi administrată direct sau după amestecare cu 100 ml soluție injectabilă izotonă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 55 mg/ml (5%). Pentru diluare trebuie utilizate flacoane din sticlă sau material plastic.

Nolpaza 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă nu trebuie reconstituit sau amestecat cu alți solvenți decât cei menționați.

Medicamentul trebuie administrat intravenos, în decurs de 2-15 minute.

Conținutul flaconului este numai pentru o singură utilizare. Orice medicament rămas în recipient sau al cărui aspect vizual s-a modificat (de exemplu, dacă se observă că soluția este tulbure sau apare un precipitat) trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26048

9. DATA REAUTORIZĂRII

06.03.2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>