

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Nolpaza 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg pantoprazola (v obliki natrijevega pantoprazolata seskvihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 5,0 mg natrijevega citrata dihidrata in natrijev hidroksid.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Bela ali skoraj bela, enakomerna, porozna pogača.

Raztopina, ki jo pripravimo z 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine NaCl, ima vrednost pH približno 10, osmolarnost pa približno 382 mosm/kg.

Raztopina, ki jo dodatno razredčimo s 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine NaCl oz. 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze, ima vrednost pH približno 9 oz. 8,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nolpaza se pri odraslih uporablja za:

- refluksni ezofagitis
- razjeda na želodcu in dvanajstniku
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga bolezenska stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnikom mora zdravilo dati usposobljeno zdravstveno osebje in pod ustreznim zdravniškim nadzorom.

Intravensko dajanje pantoprazola je priporočljivo le, če peroralno jemanje ni primerno. Podatki o intravenskem dajanju obstajajo le za časovno obdobje do 7 dni. Takoj, ko je mogoče peroralno jemanje, moramo prenehati z intravenskim dajanjem pantoprazola in zdravljenje nadaljevati s peroralno obliko 40 mg pantoprazola.

Priporočeni odmerki:

Razjeda na želodcu in dvanajstniku, refluksni ezofagitis

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočeni intravenski odmerek je ena viala pantoprazola (40 mg) na dan.

Zollinger-Ellisonov sindrom in druga bolezenska stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline

Pri dolgotrajnem zdravljenju Zollinger-Ellisonovega sindroma in drugih bolezenskih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline je začetni odmerek 80 mg pantoprazola intravensko na dan. Če je potrebno, lahko kasneje odmerke po potrebi postopno povečujemo ali zmanjšujemo glede na rezultate meritev izločanja želodčne kisline. Pri dnevnih odmerkih nad 80 mg pantoprazola je treba odmerek razdeliti in ga dati dvakrat dnevno. Začasno lahko odmerek pantoprazola povečamo tudi nad 160 mg, vendar jemanje tako velikih odmerkov ne sme trajati dlje, kot je potrebno za ustrezno uravnavanje izločanja kisline.

V primeru, da je potrebno izločanje kisline uravnati zelo hitro, začetni intravenski odmerek 2 x 80 mg pantoprazola pri večini bolnikov že v eni uri zmanjša izločanje kisline do ciljnega območja (< 10 mEkv/uro).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki:

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati.

Jetrna okvara:

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter dnevni odmerek pantoprazola ne sme preseči 20 mg (pol viala 40 mg pantoprazola) (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nolpaza 40 mg prašek za raztopino za injiciranje pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Nolpaza 40 mg prašek za raztopino za injiciranje pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Način uporabe

Raztopino za uporabo pripravimo z 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6. Pripravljeno raztopino lahko dajemo neposredno ali pa potem, ko smo jo zmešali s 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 100 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje.

Po pripravi je raztopina uporabna 12 ur (glejte poglavje 6.3).

Zdravilo je treba dajati intravensko 2 do 15 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Jetrna okvara

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter je treba med zdravljenjem spremljati jetrne encime. V primeru povečanih vrednosti jetrnih encimov je treba intravensko zdravljenje s pantoprazolom

PI Text077083_1	- Updated:	Page 2 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prekiniti (glejte tudi poglavje 4.2).

Maligna neoplazma želodca

Zdravljenje s pantoprazolom lahko zakrije simptome maligne neoplazme želodca in prepreči pravočasno diagnosticiranje. V primeru pojava katerega koli alarmantnega simptoma (npr. znatna nenamerna izguba telesne mase, ponavljajoče se bruhanje, disfagija, hematemeza, anemija ali melena) in v primeru želodčne razjede ali suma nanjo je treba izključiti maligno obolenje.

Če simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne minejo, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah.

Sočasna uporaba z zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne vsebine, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bakterijske okužbe prebavil

Pri zdravljenju z zdravilom Nolpaza se lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* ali *C. difficile*.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonske črpalke, kot je pantoprazol, zdravijo vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je treba razmisliti o merjenju koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in nato občasno med zdravljenjem.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), lahko rahlo povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja ali hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali če obstajajo drugi znani dejavniki tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10 do 40 % povečajo skupno tveganje za zlom. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine vitamina D in kalcija.

Resni neželeni učinki na koži (SCAR)

V povezavi s pantoprazolom so z neznano pogostostjo poročali o resnih neželenih učinkih na koži (SCAR), vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo ter sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba pantoprazol nemudoma ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenja z zdravilom Nolpaza. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Nolpaza (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s pH odvisno farmakokinetiko absorpcije

Zaradi izrazitega in dolgotrajnega zaviranja izločanja želodčne kisline lahko pantoprazol znatno vpliva na absorpcijo peroralnih zdravil, katerih biološka razpoložljivost je odvisna od pH vrednosti želodčnega soka, npr. nekateri azolni antimikotiki, kot so ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, in druga zdravila, kot je erlotinib.

Zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasna uporaba pantoprazola in zaviralcev proteaze virusa HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega pH vrednosti želodčne kisline, kot je atazanavir, zaradi pomembnega zmanjšanja njihove biološke razpoložljivosti, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Če je kombinacija zaviralcev proteaze virusa HIV z zaviralcem protonske črpalke po presoji neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje (npr. virusnega bremena). Odmerek 20 mg pantoprazola na dan naj ne bo presežen. Odmerek zaviralca proteaze virusa HIV bo morda treba prilagoditi.

Kumarinski antikoagulant (fenprokumon ali varfarin)

Pri sočasni uporabi pantoprazola in varfarina ali fenprokumona vplivov na farmakokinetiko varfarina in fenprokumona ali vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*) niso opazili. Vendar pa so pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci protonske črpalke in varfarinom ali fenprokumonom, poročali o povečanju vrednosti INR in podaljšanju protrombinskega časa. Povečanje vrednosti INR in podaljšanje protrombinskega časa lahko povzroči nenormalno krvavitev in celo smrt. Bolnike, ki se zdravijo s pantoprazolom in varfarinom ali fenprokumonom, bo morda treba nadzirati glede povečanja vrednosti INR in podaljšanja protrombinskega časa.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi visokih odmerkov metotreksata (npr. 300 mg) in zaviralcev protonske črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o zvišanju vrednosti metotreksata. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata, npr. pri zdravljenju raka ali psoriaze, bo morda treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s pantoprazolom.

Druge študije interakcij

Pantoprazol se obsežno presnavlja v jetrih z encimskim sistemom citokrom P450. Glavna presnovna pot je demetilacija z CYP2C19, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo z CYP3A4. V študijah interakcij z zdravili, ki imajo iste presnovne poti, kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin in peroralni kontraceptiv, ki vsebuje levonorgestrel in etinilestradiol, niso ugotovili klinično pomembnih interakcij.

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Interakcij med pantoprazolom in drugimi zdravili ali spojinami, ki se presnavljajo s pomočjo istega encimskega sistema, ni mogoče izključiti.

Rezultati številnih študij interakcij so pokazali, da pantoprazol ne vpliva na presnovo zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo prek CYP1A2 (npr. kofein, teofilin), CYP2C9 (npr. piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (npr. metoprolol) ali CYP2E1 (npr. etanol) in ne vpliva na absorpcijo digoksina, ki je povezana z glikoproteinom P.

Ob sočasnem jemanju antacidov niso opazili nobenih reakcij.

V študijah interakcij, v katerih so pantoprazol dajali sočasno z antibiotiki, kot so klaritromicin, metronidazol in amoksicilin, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih interakcij.

Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo CYP2C19

Zaviralci CYP2C19, kot je fluvoksamin, verjetno lahko povečajo sistemsko izpostavljenost pantoprazolu. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki pantoprazola ali bolnikih z okvaro jeter, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjšajo plazemske koncentracije zaviralcev protonske črpalke, ki se presnavljajo preko teh encimskih sistemov.

Interakcije med zdravilom in laboratorijskim testom

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih nekaterih presejalnih testov urina za tetrahidrokanabinol (THC) pri bolnikih, ki prejemajo pantoprazol. Za preverjanje pozitivnih rezultatov je treba razmisliti o alternativni potrditveni metodi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost zdravila Nolpaza.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Nolpaza bolje izogibati.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pantoprazol izloča v mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju pantoprazola v materino mleko, prejeta pa so bila poročila o izločanju v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Nolpaza, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Nolpaza za mater.

Plodnost

Raziskave na živalih niso pokazale zmanjšanja plodnosti po dajanju pantoprazola (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nolpaza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Lahko se pojavijo neželeni učinki, kot sta omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Bolniki s temi neželenimi učinki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri približno 5 % bolnikov lahko pričakujemo, da se bodo pojavili neželeni učinki.

V spodnji tabeli navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem s pantoprazolom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Vseh neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju po začetku trženja zdravila, ni mogoče opredeliti po pogostnosti, zato so uvrščeni v skupino "neznana pogostnost".

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Neželeni učinki pantoprazola, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in postmarketinškem obdobju

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Organski sistem					
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			agranulocitoza	trombo-citopenija; levkopenija; pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom)		
Presnovne in prehranske motnje			hiperlipidemija in povečane vrednosti lipidov (trigliceridov, holesterola); spremembe telesne mase		hiponatriemija, hipomagneziemija (<i>glejte poglavje 4.4</i>); hipokalcemija ⁽¹⁾ ; hipokaliemija ⁽¹⁾
Psihiatrične motnje		motnje spanja	depresija (in vsa poslabšanja)	dezorientiranost (in vsa poslabšanja)	halucinacije; zmedenost (predvsem pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni, kot tudi poslabšanje teh simptomov, kadar so že prisotni)
Bolezni živčevja		glavobol; omotica	Motnje okušanja		parestezije
Očesne bolezni			motnje vida/ zamegljen vid		
Bolezni prebavil	polipi fundičnih	driska; slabost/bruhanje;			mikroskopski kolitis

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	žlez (benigni)	napihnenost; zaprtje; suha usta; bolečine in nelagodje v trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane vrednosti jetrnih encimov (transaminaz, γ -GT)	povečane vrednosti bilirubina		okvara jetrnih celic; zlatenica; jetrna odpoved
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj/ eksantem/ izbruh izpuščajev; srbenje	koprivnica; angioedem		Stevens- Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom (TEN); reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS); multiformni eritem; fotosenzitivnost; subakutni kožni eritematozni lupus (<i>glejte poglavje 4.4</i>)
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (<i>glejte poglavje 4.4</i>)	artralgija; mialgija		Mišični krči ⁽²⁾
Bolezni sečil					tubulointersticijski nephritis (TIN) (z možnostjo napredovanja v ledvično odpoved)
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	trombo- flebitis na mestu injiciranja	astenija, utrujenost in splošna oslabelost	povišana telesna temperatura; periferni edem		

¹ Hipokalcemija in/ali hipokaliemija je lahko povezana s pojavom hipomagnezije (glejte poglavje 4.4)

² Mišični krči kot posledica neravnovesja elektrolitov

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki prevelikega odmerjanja pri človeku niso znani.
 Sistemska izpostavljenost pri odmerkih do 240 mg, apliciranih intravensko v 2 minutah, so preiskovanci dobro prenašali.

Zdravljenje

Ker se pantoprazol obsežno veže na beljakovine, ga je težko dializirati.
 V primeru prevelikega odmerjanja s kliničnimi znaki zastrupitve razen simptomatičnega in podpornega zdravljenja ni posebnih priporočil za zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC02.

Mehanizem delovanja

Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki zavira izločanje klorovodikove kisline v želodcu s specifično blokado protonskih črpalke parietalnih celic.

Pantoprazol se aktivira v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira encim H^+/K^+-ATP -azo, to je končno stopnjo v tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in deluje tako na osnovno kot tudi na spodbujeno izločanje kisline. Pri večini bolnikov simptomi izginejo v 2 tednih. Kot pri ostalih zaviralcih protonske črpalke in zaviralcih receptorjev H_2 zdravljenje s pantoprazolom zmanjšuje kislost v želodcu in s tem vpliva na zvišanje koncentracije gastrina, ki je sorazmerno znižanju kislosti. Zvišanje koncentracije gastrina je reverzibilno. Ker se pantoprazol veže na encim distalno od celičnega receptorja, lahko deluje na izločanje klorovodikove kisline neodvisno od stimulacije z drugimi snovmi (acetilholin, histamin, gastrin). Učinek je enak ne glede na to, ali damo zdravilo peroralno ali intravensko.

Farmakodinamični učinki

Vrednosti gastrina se po uporabi pantoprazola na prazen želodec zvišajo. Pri kratkotrajni uporabi te vrednosti v večini primerov niso višje od zgornje normalne vrednosti. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa se vrednosti gastrina v večini primerov podvojijo. Do prekomernega zvišanja pride samo v posameznih primerih. Kot posledica tega pride pri dolgotrajnem zdravljenju v manjšem številu primerov do rahlega ali zmerne porasta števila specifičnih endokrinih (ECL) celic v želodcu (podobno adenomatoidni hiperplaziji). V dosedanjih študijah pri ljudeh nikoli niso opazili nastanka karcinoidnih predstopenj (atipična hiperplazija) ali želodčnih karcinoidov, kot so jih našli pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3).

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poveča, vrne v referenčno območje.

Glede na rezultate študij na živalih ne moremo popolnoma izključiti učinka dolgotrajnega (več kot eno leto) zdravljenja s pantoprazolom na endokrine parametre ščitnice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošna farmakokinetika

Farmakokinetika po enkratnem ali večkratnem dajanju se ne razlikuje. Pri odmerkih pantoprazola od 10 do 80 mg je plazemska kinetika linearna tako pri peroralnem kot tudi pri intravenskem dajanju.

Porazdelitev

Vezava pantoprazola na plazemske beljakovine je okoli 98-odstotna. Volumen porazdelitve je približno 0,15 l/kg.

Biotransformacija

Pantoprazol se skoraj izključno presnavlja v jetrih. Glavna presnovna pot je demetilacija prek CYP2C19, ki ji sledi konjugacija s sulfatom, druge presnovne poti pa vključujejo oksidacijo prek CYP3A4.

Izločanje

Končni razpolovni čas je približno 1 ura, očistek pa približno 0,1 l/h/kg. V nekaj primerih je bil čas izločanja podaljšan. Zaradi specifične vezave pantoprazola na protonske črpalke parietalnih celic razpolovni čas izločanja ni v korelaciji z njegovim veliko daljšim delovanjem (zaviranje izločanja kisline).

Glavna pot izločanja presnovkov pantoprazola je skozi ledvice (približno 80 %), preostanek pa se izloča z blatom. Glavni presnovek v plazmi in v urinu je desmetilpantoprazol, ki je konjugiran s sulfatom. Razpolovni čas glavnega presnovka (približno 1,5 ure) ni dosti daljši od pantoprazolovega.

Posebne skupine bolnikov:

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (vključno z bolniki na dializi) odmerka pantoprazola ni treba zmanjševati. Tako kot pri zdravih osebah je razpolovni čas pantoprazola kratek. Dializirajo se samo zelo majhne količine pantoprazola. Čeprav ima glavni presnovek zmerno podaljšan razpolovni čas (2 do 3 ure), je izločanje še vedno hitro in zato ne pride do kopičenja.

Jetrna okvara

Čeprav se je pri bolnikih z jetrno cirozo (razreda A in B po Childu) razpolovni čas izločanja podaljšal na 7 do 9 ur in so se vrednosti AUC povečale za faktor 5 do 7, se je največja koncentracija v plazmi povečala le za faktor 1,5 v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

Starostniki

Rahlo povečanje AUC in C_{max}, ki so ga opazili pri starejših prostovoljcih v primerjavi z mlajšimi, prav tako ni klinično pomembno.

Slabi presnavljalci

Približno 3 % evropske populacije nimajo funkcionalnega encima CYP2C19, zato jih imenujemo slabi

PI Text077083_1	- Updated:	Page 9 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

presnavljalci. Pri teh posameznikih presnovo pantoprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po enkratnem odmerku 40 mg pantoprazola je bila AUC (povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pri slabih presnavljalcih približno šestkrat večja kot pri tistih, ki imajo funkcionalni encim CYP2C19 (dobri presnavljalci). Povprečna najvišja koncentracija v plazmi je bila višja za približno 60 %. Te ugotovitve nimajo nobenega vpliva na odmerjanje pantoprazola.

Pediatrična populacija

Po enkratnih intravenskih odmerkih 0,8 ali 1,6 mg/kg pantoprazola pri otrocih, starih 2 do 16 let, ni bilo pomembne povezave med očistkom pantoprazola in starostjo ali telesno maso. AUC in volumen porazdelitve sta bila skladna s podatki za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja pri človeku.

Pri podganah so v dveletni študiji karcinogenosti ugotovili pojav nevroendokrinih neoplazem. Poleg tega so v žlezem delu želodca podgan odkrili skvamozne celične papilome. Mehanizem, ki privede do nastanka želodčnih karcinoidov s substituiranimi benzimidazoli, so natančno preučili in ugotovili, da gre za sekundarno reakcijo na močno povišan serumski gastrin, ki se pojavi pri podganah med zdravljenjem. V dveletnih študijah na glodavcih so pri podganah in mišjih samicah opazili povečano število jetrnih tumorjev, ki naj bi nastali zaradi visoke stopnje presnavljanja pantoprazola v jetrih.

Rahel porast neoplastičnih sprememb v ščitnici so opazili pri skupini podgan, ki so dobivale največji odmerek (200 mg/kg). Pojav teh neoplazem je povezan s spremenjeno razgradnjo tiroksina v jetrih podgan, ki jo povzroča pantoprazol. Ker so terapevtski odmerki pri človeku nizki, na ščitnici ni pričakovati neželenih učinkov.

V peri-postnatalni reproduktivni študiji na podganah, katere namen je bila ocena razvoja kosti, so bili pri izpostavljenosti (C_{max}), ki je približno 2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh, opaženi znaki toksičnosti za potomce (umrljivost, nižja povprečna telesna masa, nižji povprečni prirast telesne mase in slabša rast kosti). Do konca faze okrevanja so bili parametri kosti podobni v vseh skupinah, trend prirastka telesne mase pa je po obdobju brez zdravlila nakazoval na reverzibilnost. O povečani umrljivosti so poročali le pri dojenih podganjih mladičih (do 21 dni starosti), kar glede na oceno pri ljudeh ustreza otrokom do dveh let. Pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni jasen. Pri predhodni peri-postnatalni študiji pri podganah pri nekoliko nižjih odmerkih, 3 mg/kg v primerjavi z nizkim odmerkom 5 mg/kg v tej študiji, ni bilo pojava neželenih učinkov.

Raziskave niso odkrile zmanjšane plodnosti ali teratogenih učinkov.

Prehajanje skozi placento so raziskovali pri podganah in ugotovili, da narašča s trajanjem brejosti. Rezultat je zvišana koncentracija pantoprazola v plodu malo pred porodom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev citrat dihidrat
natrijev hidroksid za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

PI_Text077083_1	- Updated:	Page 10 of 12
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

V pakiranju za prodajo: 3 leta

Po pripravi oz. pripravi in razredčenju je kemijska in fizikalna uporabnost raztopine 12 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta s sivim zamaškom iz klorobutila in aluminijsko zaporko, ki vsebuje 40 mg praška za raztopino za injiciranje.

Pakiranje: 1, 5, 10 in 20 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravensko raztopino pripravimo za uporabo tako, da injiciramo 10 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopino za injiciranje v vialo, ki vsebuje liofiliziran prašek. Pripravljena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Raztopino lahko damo neposredno ali pa potem, ko smo jo zmešali s 100 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopino za injiciranje ali 100 ml glukoze 50 mg/ml (5-odstotne) raztopino za injiciranje. Za razredčenje uporabimo steklene ali plastične vsebnike.

Zdravilo Nolpaza 40 mg, prašek za raztopino za injiciranje lahko pripravljate oz. mešate samo z zgoraj navedenimi topili.

Zdravilo je treba dajati intravensko 2 do 15 minut.

Vsebina vial je samo za enkratno intravensko uporabo. Zdravilo, ki je ostalo v vsebniku, ali zdravilo, čigar videz se je spremenil (npr. če opazite motnost ali obarjanje), je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01923/001-004

PI_Text077083_1	- Updated:	Page 11 of 12
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 5. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 8. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 12. 2024