Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nolpaza 20 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka želučanootporna tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
- sorbitol: 18 mg/tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.
Želučanootporne tablete su svijetlosmeđe-žute boje, ovalne, lagano obostrano izbočene, debljine 2,8 mm-3,8 mm i dužine 8,5 mm-9,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest.
- Dugotrajno liječenje i prevencija recidiva refluksnog ezofagitisa.

Odrasli
- Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih uzimanjem neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u bolesnika koji su izloženi riziku, a imaju potrebu za trajnim liječenjem tim lijekovima (vidjeti dio 4.4.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest
Preporučena doza je jedna tableta Nolpaze 20 mg dnevno. Nestanak simptoma se u pravilu postiže unutar dva do četiri tjedna. Ako to nije dovoljno, simptomi se u pravilu povlače unutar sljedeća četiri tjedna terapije. Kada se simptomi povuku, njihovo se ponovno pojavljivanje može kontrolirati primjenom doze od 20 mg jednom dnevno, po potrebi. Prelazak na kontinuirano liječenje se može razmotriti u slučaju nemogućnosti održavanja zadovoljavajuće kontrole simptoma uz terapiju po potrebi.

Dugotrajno liječenje i sprječavanje recidiva refluksnog ezofagitisa
Kod dugotrajnog liječenja preporučuje se doza održavanja od jedne tablete Nolpaze 20 mg na dan, što se može povećati na 40 mg pantoprazola na dan, u slučaju pojave recidiva. U tom slučaju je dostupna i

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

Nolpaza od 40 mg. Nakon saniranja recidiva doza se može ponovno smanjiti na 20 mg pantoprazola.

Odrasli

Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih uzimanjem neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u bolesnika koji su izloženi riziku, a imaju potrebu za trajnim liječenjem takvim lijekovima
Preporučena doza iznosi jednu tabletu Nolpaze 20 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija
Pantoprazol se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 12 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u ovoj dobnoj skupini. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre
Dnevna doza od 20 mg pantoprazola se ne smije prekoračiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Stariji bolesnici
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Način primjene
Nolpaza tablete se ne smiju žvakati niti drobiti te se trebaju progutati cijele 1 sat prije obroka, s vodom.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, u tijeku liječenja pantoprazolom potrebno je redovito nadziranje jetrenih enzima, osobito pri dugotrajnoj primjeni. U slučaju povišenja jetrenih enzima primjena Nolpaza tableta se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2.).

Kombinirano liječenje
U slučaju kombiniranog liječenja, potrebno je pridržavati se sažetka opisa svojstava lijeka odgovarajućih lijekova.

Istodobna primjena s NSAIL (nesteroidnim antinflamatornim (protuupalnim) lijekovima)
Primjena tableta Nolpaza 20 mg kao prevencije gastroduodenalnih ulkusa potaknutih neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima mora se ograničiti na bolesnike kojima je potrebno kontinuirano liječenje tim lijekovima i koji imaju povećani rizik za razvoj gastrointestinalnih komplikacija. Povećani rizik se mora procijeniti uzimajući u obzir individualne čimbenike rizika, npr. visoku životnu dob (>65 godina), želučani ili duodenalni ulkus ili krvarenje iz gornjeg dijela probavnog trakta u prošlosti.

Malignitet želuca
Simptomatski odgovor na pantoprazol može maskirati simptome želučanog maligniteta i može odgoditi dijagnozu. U prisutnosti bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (npr. znatnog nenamjernog gubitka tjelesne težine, opetovanog povraćanja, disfagije, hematemeze, anemije ili melene) te kod

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

sumnje ili postojanja ulkusa želuca potrebno je isključiti malignitet.

Potrebno je razmotriti daljnje pretrage ako simptomi ustraju unatoč primjerenom liječenju.

Istodobna primjena s inhibitorima HIV-proteaze
Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV-proteaze čija je apsorpcija ovisna o pH, poput atazanavira ili nelfinavira, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5.). Ako se procijeni da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa). Ne smije se prekoračiti doza od 20 mg pantoprazola dnevno. Možda je potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV-proteaze.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B_{12}
Pantoprazol, kao i svi lijekovi koji onemogućuju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B_{12} (cijanokobalamina) zbog hipo- ili aklorhidrije. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenim zalihama u tijelu ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B_{12} prilikom dugotrajnog liječenja ili u slučaju pojave relevantnih kliničkih simptoma.

Dugotrajno liječenje
Prilikom dugotrajnog liječenja, osobito kad liječenje traje dulje od 1 godine, bolesnike treba redovito nadzirati.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama
Za pantoprazol se, kao i za druge inhibitore protonske pumpe, može očekivati da povećava broj bakterija normalno prisutnih u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Liječenje Nolpazom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella, Campylobacter* i *C. difficile.*

Hipomagnezijemija
U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezijemija u bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (vidjeti dio 4.8.) U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.
Za bolesnike u kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

Rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice
Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)
Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS) povezane s liječenjem pantoprazolom, a koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8.).

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija te ih pomno pratiti na moguću pojavu istih. U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti zamjenske terapijske opcije.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)
Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Nolpaza. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima
Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Nolpazom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Pomoćne tvari s poznatim djelovanjem
Ovaj lijek sadrži sorbitol i natrij.
Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak pantoprazola na druge lijekove
Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH, npr. nekih azolnih antimikotika poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i drugih lijekova kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV-proteaze
Nije preporučena istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV-proteaze čija je apsorpcija ovisna o pH, kao što je atazanavir ili nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti i utjecaja na njihovu djelotvornost (vidjeti dio 4.4.).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Iako u kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene interakcije pri istodobnoj primjeni pantoprazola s varfarinom ili fenprokumonom, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a nakon istodobne primjene tih lijekova. Zbog toga se u bolesnika liječenih pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom preporučuje nakon početka, završetka ili tijekom neredovite primjene pantoprazola kontrolirati protrombinsko vrijeme, odnosno INR.

Metotreksat
Prijavljeno je da se kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe u nekih bolesnika povećava razina metotreksata. Zbog toga se u slučajevima gdje se primjenjuju visoke doze metotreksata, kao na primjer kod karcinoma i psorijaze, treba razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostala ispitivanja o interakcijama
Pantoprazol se opsežno metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimatskog sustava. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a ostali metabolički putovi uključuju oksidaciju pomoću CYP3A4.

Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se također metaboliziraju ovim putovima, kao što su

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol nisu zabilježila klinički značajne interakcije.

Rezultati brojnih ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam djelatnih tvari koje se metaboliziraju putem CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol) niti ometa apsorpciju digoksina povezanu s p-glikoproteinom.

Nisu zabilježene interakcije tijekom istodobne primjene antacida.

Ispitivanja interakcija također su provedena kod istodobne primjene pantoprazola s odgovarajućim antibioticima (klaritromicinom, metronidazolom, amoksicilinom). Nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama
U bolesnika koji su primali pantoprazol zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u nekim probirnim pretragama urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrdne metode za provjeru pozitivnih rezultata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Nolpaza se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pantoprazolom.

Dojenje
U ispitivanjima na životinjama opaženo je izlučivanje pantoprazola u mlijeko. Zabilježeno je izlučivanje u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Zbog toga se mora donijeti odluka o tome treba li prestati s dojenjem ili prestati s terapijom Nolpazom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije Nolpazom za majku.

Plodnost
Nije bilo dokaza smanjenja plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pantoprazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.
Mogu se javiti nuspojave na lijek kao što su omaglica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8.). Ako se one pojave, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Može se očekivati da će se u približno 5% bolesnika pojaviti nuspojave na lijek.

U tablici u nastavku nuspojave su zabilježene prema sljedećim kategorijama učestalosti:
vrlo česte (≥1/10), česte (≥1/100 i <1/10), manje česte (≥1/1000 i <1/100), rijetke (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetke (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za sve nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost te se one spominju s nepoznatom učestalošću.
Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

Tablica 1. Nuspojave pantoprazola iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost / Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			agranulocitoza	trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperlipidemija i povišenje lipida (triglicerida, kolesterola), promjene tjelesne težine		hiponatrijemija, hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4.), hipokalcijemija[1], hipokalijemija[1]
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja	depresija (i pogoršanja iste)	dezorijentiranost (i pogoršanja iste)	halucinacije, konfuzija (osobito u predisponiranih bolesnika kao i pogoršanje tih simptoma u slučaju prethodne prisutnosti)
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica	poremećaji okusa		parestezija
Poremećaji oka			smetnje vida/zamućen vid		
Poremećaji probavnog sustava	polipi fundusnih žlijezda želuca (dobroćudni)	proljev, mučnina/povraćanje, abdominalna distenzija i nadutost, konstipacija, suhoća usta, bol i nelagoda u abdomenu			mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	povišenje bilirubina		oštećenje jetre, žutica, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog		osip/egzantem, pruritus	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

Učestalost / Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
tkiva					sindrom (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), multiformni eritem, fotoosjetljivost, subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		fraktura kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	artralgija, mialgija		mišićni spazam kao posljedica poremećaja ravnoteže elektrolita
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					tubulointersticijski nefritis (TIN) (uz moguću progresiju do otkazivanja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, umor i opće loše stanje	povišenje tjelesne temperature, periferni edem		

[1] Hipokalcijemija i/ili hipokalemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4.)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi
Simptomi predoziranja u ljudi nisu poznati.
Doze do 240 mg primijenjene intravenski tijekom 2 minute bile su dobro podnošljive. S obzirom da se pantoprazol opsežno veže na proteine, ne dijalizira se odmah.

Zbrinjavanje
U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

nema specifičnih preporuka za liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za poremećaje kiselosti, inhibitori protonske pumpe
ATK oznaka: A02BC02

Mehanizam djelovanja
Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira sekreciju klorovodične kiseline u želucu specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H^+/K^+-ATP-azu tj. završni stupanj stvaranja klorovodične kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i utječe na bazalnu kao i na stimuliranu sekreciju kiseline. U većine se bolesnika simptomi povlače unutar 2 tjedna.
Kao i kod ostalih inhibitora protonske pumpe i antagonista H_2 receptora, liječenje pantoprazolom dovodi do smanjenja kiselosti u želucu, te se na taj način povećava razina gastrina razmjerno smanjenju kiselosti. Povećanje razine gastrina je reverzibilno. Kako se pantoprazol veže na enzim distalno od razine staničnog receptora, lijek može utjecati na sekreciju klorovodične kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolin, histamin, gastrin). Učinak je jednak bez obzira primjenjuje li se lijek oralno ili intravenski.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.
Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

Farmakodinamički učinci
Vrijednosti gastrina na tašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. Prilikom kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, međutim, do izrazitog porasta dolazi samo u pojedinačnim slučajevima. Posljedično, za vrijeme dugotrajnog liječenja u manjem broju slučajeva opaženo je blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) stanica u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Ipak, prema do sada provedenim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipične hiperplazije) ili karcinoida želuca, što je ustanovljeno u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.), nije zabilježeno u ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom (dulje od godine dana) na endokrine pokazatelje štitnjače i enzime jetre, prema rezultatima ispitivanja na životinjama, ne može se u potpunosti isključiti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Pantoprazol se brzo apsorbira te se maksimalna koncentracija u plazmi postiže već nakon jedne pojedinačne oralne doze od 20 mg. Maksimalne koncentracije u serumu od 1-1,5 µg/ml postižu se približno za 2,0 do 2,5 sata nakon primjene te ove vrijednosti ostaju konstantne nakon višestrukih primjena.
Farmakokinetika se ne razlikuje nakon jednokratne ili ponovljene primjene doze. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi linearna je i nakon oralne i nakon intravenske primjene.
Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi približno 77%. Istodoban unos hrane nije imao utjecaj na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu, a time ni na bioraspoloživost. Samo se varijabilnost

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

vremena početka apsorpcije (t_{lag}) povećava istodobnim unosom hrane.

Distribucija
Vezanje pantoprazola na proteine u serumu približno je 98%. Volumen distribucije je približno 0,15 l/kg.

Biotransformacija
Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 s kasnijom konjugacijom sulfatima, a drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija
Poluvrijeme eliminacije približno je 1 sat, a klirens je približno 0,1 l/h/kg. Zabilježeno je nekoliko slučajeva ispitanika s odgođenom eliminacijom. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe u parijetalnim stanicama, poluvrijeme eliminacije nije uzajamno povezano s mnogo duljim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).
Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put izlučivanja (oko 80%) za metabolite pantoprazola, dok se ostatak izlučuje stolicom. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 sat) nije puno dulje od onog pantoprazola.

Posebne populacije bolesnika

Spori metabolizatori
Približno 3% europske populacije nema funkcionalan CYP2C19 enzim i nazivamo ih spori metabolizatori. U ovih pojedinaca metabolizam pantoprazola se vjerojatno uglavnom katalizira putem CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze 40 mg pantoprazola, srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracije u plazmi-vremena (AUC) bila je približno 6 puta veća u sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (brzi metabolizatori). Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi povećale su se za približno 60%. Ova otkrića nemaju nikakvih utjecaja na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno smanjivati dozu kada se pantoprazol primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući bolesnike na dijalizi). Kao i u zdravih ispitanika, poluvrijeme eliminacije pantoprazola je kratko. Samo se vrlo male količine pantoprazola mogu dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umjereno produljeno poluvrijeme eliminacije (2-3 h), izlučivanje je i dalje brzo te stoga ne dolazi do nakupljanja.

Oštećenje funkcije jetre
Iako su se u bolesnika s cirozom jetre (klase A i B prema *Childu*) vrijednosti poluvremena eliminacije produžile na 3 do 6 h, a AUC vrijednosti se povisile za faktor 3-5, maksimalna koncentracija u serumu neznatno se povećava za faktor od 1,3 u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe
Neznatno povećanje AUC i C_{max} u starijih ispitanika u usporedbi s mlađim također nije klinički značajno.

Pedijatrijska populacija
Nakon primjene pojedinačne oralne doze od 20 ili 40 mg pantoprazola djeci u dobi od 5 do 16 godina, AUC i C_{max} su bili u granicama odgovarajućih vrijednosti u odraslih.
Nakon primjene pojedinačne intravenske doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola djeci u dobi od 2 do 16 godina, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola te dobi ili tjelesne težine. AUC i volumen distribucije bili su u skladu s podacima dobivenim u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora pronađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora pronađeni su papilomi skvamoznih stanica. Pažljivo je proučen mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do stvaranja gastričnih karcinoida i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje razina gastrina u serumu tijekom dugotrajne primjene visokih doza u štakora.
U dvogodišnjem ispitivanju na glodavcima uočen je povećan broj pojave tumora na jetri u štakora i u ženki miševa koji je protumačen kao posljedica visoke stope metaboliziranja pantoprazola u jetri.

Blago povećanje neoplastičnih promjena na štitnjači uočeno je u skupini štakora koji su primali najvišu dozu (200 mg/kg). Pojava ovih neoplazmi povezuje se s promjenama u razgradnji tiroksina u jetri štakora izazvanih pantoprazolom. S obzirom da je terapijska doza u čovjeka niska, ne očekuje se štetno djelovanje lijeka na štitnjaču.

U peri-postnatalnom ispitivanju reproduktivne toksičnosti u štakora, dizajniranom za ocjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti u potomstva (smrtnost, snižena srednja vrijednost tjelesne težine, snižena srednja vrijednost prirasta tjelesne težine i promjene u koštanim parametrima) zabilježeni su pri izloženostima (C_{max}) približno 2x većima od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka (bez primjene lijeka), koštani parametri (dužina kostiju i mineralizacija) bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je težina pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost zabilježena je samo u mladunaca štakora u razdoblju prije prestanka sisanja (u dobi do 21. dana), za koje je procijenjeno da odgovara životnom razdoblju djece u dobi od 2 godine. Značaj ovog opažanja za kliničku primjenu u trudnoći, tijekom dojenja i u pedijatrijskoj populaciji nije jasan.

U istraživanjima nisu otkriveni dokazi o smanjenju plodnosti ili teratogenim učincima.
U štakora je istraženo prodiranje pantoprazola kroz posteljicu te je utvrđeno da se povećava s napredovanjem gestacije. Kao rezultat, koncentracija pantoprazola u fetusu se neposredno prije rođenja povećala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra
manitol
krospovidon (vrsta A)
krospovidon (vrsta B)
natrijev karbonat
sorbitol
kalcijev stearat

Film ovojnica
hipromeloza
povidon
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
propilenglikol
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna disperzija
natrijev laurilsulfat
polisorbat 80
makrogol 6000
talk

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 56 i 60 želučanootpornih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-924269497

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. studenoga 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. listopada 2025.

HALMED
01 - 10 - 2025
ODOBRENO