

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nolpaza 40 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka želučanootporna tableta sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- sorbitol: 36 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 3,7 mm-4,7 mm i dužine 11,1 mm-11,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji

- Refluksni ezofagitis.

Odrasli

- Eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u kombinaciji s odgovarajućom terapijom antibioticima u bolesnika s ulkusima povezanim s *H. pylori*.
- Ulkus na želucu i dvanaesniku.
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji

Refluksni ezofagitis

Preporučena doza je jedna tableta Nolpaze 40 mg dnevno. U pojedinim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 tablete Nolpaze 40 mg dnevno) osobito kada nema reakcije na drugu terapiju. Obično je potrebno razdoblje od 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje će u pravilu biti postignuto unutar sljedeća 4 tjedna.

Odrasli

Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji s dva odgovarajuća antibiotika

U bolesnika pozitivnih na *H. Pylori* s ulkusom na želucu i dvanaesniku, eradikacija mikroba treba se postići trojnom terapijom. Potrebno je razmotriti službene lokalne smjernice (npr. nacionalne

preporuke) vezano uz rezistenciju bakterija, odgovarajuću primjenu i propisivanje antibiotika. Ovisno o obrascu rezistencije, za eradikaciju *H. Pylori* mogu se preporučiti sljedeće kombinacije:

- a) dva puta dnevno jedna tableta Nolpaze 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 500 mg klaritromicina
- b) dva puta dnevno jedna tableta Nolpaze 40 mg
+ dva puta dnevno 400 - 500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)
+ dva puta dnevno 250 - 500 mg klaritromicina
- c) dva puta dnevno jedna tableta Nolpaze 40 mg
+ dva puta dnevno 1000 mg amoksicilina
+ dva puta dnevno 400 - 500 mg metronidazola (ili 500 mg tinidazola)

U trojnoj terapiji za eradikaciju infekcije s *H. pylori*, drugu tabletu Nolpaze 40 mg treba uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. Trojna terapija se općenito provodi 7 dana te ju je moguće produžiti dodatnih 7 dana do ukupnog trajanja od dva tjedna. Ako je, da bi se osiguralo zacjeljivanje ulkusa, indicirano dodatno liječenje pantoprazolom, potrebno je razmotriti preporučene doze za liječenje ulkusa na želucu i dvanaesniku.

Ako trojna terapija nije opcija, npr. ako se testiranje bolesnika na *H. Pylori* pokazalo negativnim, sljedeće smjernice doziranja primjenjuju se za monoterapiju pantoprazolom:

Liječenje ulkusa na želucu

Preporučena doza je jedna tableta Nolpaze 40 mg dnevno. U pojedinim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 tablete Nolpaze 40 mg dnevno), osobito kada nema reakcije na drugu terapiju. Za liječenje ulkusa želuca obično je potrebno razdoblje od 4 tjedna. Ako to nije dovoljno, izlječenje će u pravilu biti postignuto unutar sljedeća 4 tjedna.

Liječenje ulkusa na dvanaesniku

Preporučena doza je jedna tableta Nolpaze 40 mg dnevno. U pojedinim slučajevima doza se može udvostručiti (povećati na 2 tablete Nolpaze 40 mg dnevno), osobito kada nema reakcije na drugu terapiju. Ulkusi dvanaesnika u pravilu zacjeljuju unutar 2 tjedna. Ako liječenje u razdoblju od 2 tjedna nije dovoljno, u gotovo svim slučajevima izlječenje će biti postignuto unutar sljedeća 2 tjedna.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Kod dugotrajnog liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja bolesnici moraju započeti liječenje s dnevnom dozom od 80 mg (2 Nolpaza tablete 40 mg). Nakon toga, doziranje se može prema potrebi povećati ili smanjiti, rukovodeći se mjerenjem sekrecije želučane kiseline. Kod doza iznad 80 mg dnevno, ukupna količina lijeka se mora podijeliti i dati dva puta dnevno. Privremeno povećanje doziranja iznad 160 mg pantoprazola dnevno je moguće, ali se ne smije primjenjivati dulje nego što je potrebno radi primjerene kontrole kiseline.

Trajanje liječenja kod Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja nije ograničeno i mora biti prilagođeno kliničkim potrebama.

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. Pantoprazol se ne smije primjenjivati u kombiniranoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre s obzirom da trenutno nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti Nolpaze u kombinacijskoj terapiji za ove bolesnike (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Nolpaza se ne smije primjenjivati u kombiniranoj terapiji za eradikaciju *H. Pylori* u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega s obzirom da trenutno nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti Nolpaze u kombiniranoj terapiji za ove bolesnike (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

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.

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 sumnje ili postojanja ulkusa želuca potrebno je isključiti malignost.

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 i 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 će biti potrebno prilagoditi dozu inhibitora HIV-proteaze.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B₁₂

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtijevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol, kao i svi lijekovi koji onemogućuju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamina) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenim zalihama u tijelu ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B₁₂ 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 s Nolpazom može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

Hipomagnezijemija

Prijavljena je teška hipomagnezijemija u bolesnika koji su inhibitorima protonske pumpe kao što je pantoprazol bili liječeni 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. U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija 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 osteoporozе moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

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 suncu 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 potpune 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 su 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 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 primijene antacida.

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

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. Najčešće zabilježene nuspojave su proljev i glavobolja; oboje se javljaju u približno 1% bolesnika.

U tablici u nastavku nuspojave su zabilježene prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ 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.

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

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			agranulocitoza	trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			hiperlipidemija i povišenje lipida (triglicerida, kolesterola), promjene tjelesne težine		hiponatrijemija, hipomagnezija (vidjeti dio 4.4.), hipokalcijemija povezana s hipomagnezijom, hipokalijemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		poremećaji spavanja	depresija (i pogoršanja iste)	dezorijentiranost (i pogoršanja iste)	halucinacije, konfuzija, osobito u predisponiranih bolesnika kao i pogoršanje ovih simptoma u slučaju prethodne prisutnosti
<i>Poremećaji živčanog</i>		glavobolja; omaglica	poremećaji okusa		parestezija

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
<i>sustava</i>					
<i>Poremećaji oka</i>			smetnje vida/zamućen vid		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	proljevi, mučnina/povraćanje, abdominalna distenzija i nadutost; konstipacija, suhoća usta, bol i nelagoda u abdomenu			mikroskopski kolitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povišene jetrenih enzima (transaminaza, γ -GT)	povišene bilirubina		oštećenje jetre, žutica, zatajenje jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip/egzantem, pruritus	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, multiformni eritem, fotoosjetljivost, subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		fraktura kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)	artralgija, mialgija		mišićni spazam kao posljedica poremećaja ravnoteže elektrolita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>					intersticijski nefritis (uz moguću progresiju do otkazivanja bubrega)
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			ginekomastija		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		astenija, umor i opće loše stanje	povišene tjelesne temperature, periferni edem		

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 lako.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije 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. U 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 40 mg. Maksimalne koncentracije u serumu od 2-3 µg/ml postižu se nakon 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 nema utjecaj na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu, a time ni na bioraspoloživost. Samo se varijabilnost vremena početka apsorpcije (t_{lag}) povećava istodobnim unosom hrane.

Distribucija

Vežanje 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 je približno 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 veće 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 7 do 9 sati, a AUC vrijednosti se povisile za faktor 5-7, maksimalna koncentracija u serumu

neznatno se povećava za faktor od 1,5 u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe

Neznatno povećanje AUC i C_{max} u starijih ispitanika u usporedbi s mladim 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

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

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): 14 želučanootpornih tableta (1 x 14), u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 želučanootpornih tableta (2 x 14), 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-404594129

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. studenoga 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača 2022.