SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nolpaza®, 40 mg, gastrorezistentne tablete
INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 40 mg pantoprazola u obliku pantoprazol-natrijum seskvihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
- sorbitol (E420): 36 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.
Svetlobraonkasto-žute, blago bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 godina i stariji:
- refluksni ezofagitis.

Odrasli:
- eradikacija *Helicobacter pylori (H. pylori)* u kombinaciji sa odgovarajućom antibiotskom terapijom kod pacijenata sa ulkusima koji su u vezi sa *H. pylori,*
- ulkus želuca i duodenuma,
- *Zollinger-Ellison* sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji:

Refluksni ezofagitis
Jedna gastrorezistentna tableta Nolpaza 40 mg dnevno.

U pojedinačnim slučajevima doza može biti udvostručena (do 2 tablete na dan), posebno kada izostane odgovor na drugu terapiju. Period od 4 nedelje je najčešće dovoljan za lečenje refluksnog ezofagitisa. Ako ovo nije dovoljno, izlečenje se obično postiže u naredne 4 nedelje.

Odrasli
Eradikacija *H. pylori* u kombinaciji sa dva odgovarajuća antibiotika

U slučajevima duodenalnog ili želudačnog ulkusa i sa potvrđenom infekcijom *Helicobacter pylori*, eradikaciju treba postići kombinovanom terapijom.
Treba uzeti u obzir nacionalne preporuke i vodiče dobre kliničke prakse u vezi sa rezistencijom bakterije i odgovarajućom primenom i propisivanjem antibiotika.

Za eradikaciju *Helicobacter pylori*, zavisno od rezistencije, preporučuju se sledeće kombinacije:

a) 2 x 1 Nolpaza 40 mg gastrorezistentna tableta na dan
+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan
+ 2 x 500 mg klaritromicina na dan

b) 2 x 1 Nolpaza 40 mg gastrorezistentna tableta na dan
+ 2 x 400-500 mg metronidazola na dan (ili 500 mg tinidazola)
+ 2 x 250-500 mg klaritromicina na dan

c) 2 x 1 Nolpaza 40 mg gastrorezistentna tableta na dan
+ 2 x 1000 mg amoksicilina na dan
+ 2 x 400-500 mg metronidazola na dan (ili 500 mg tinidazola).

U kombinovanoj terapiji za eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije, drugu tabletu leka Nolpaza treba uzeti 1 sat pre večernjeg obroka. Kombinovana terapija se upotrebljava 7 dana, a može se produžiti upotreba za još 7 dana do ukupno dve nedelje trajanja terapije.
Ako je, da bi se postiglo izlečenje ulkusa, indikovana dalja terapija pantoprazolom, treba pratiti preporuke koje se odnose na doziranje kod duodenalnog i gastričnog ulkusa.
Kod pacijenata kod kojih nije potrebna kombinovana terapija, npr. ukoliko je pacijent sa negativnim nalazom *Helicobacter pylori,* primenjuje se sledeće uputstvo za monoterapiju lekom Nolpaza 40 mg.

Terapija ulkusa želuca
Jedna gastrorezistentna tableta Nolpaza 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrorezistentne tablete Nolpaza 40 mg na dan) posebno kada ne postoji odgovor na drugu terapiju. U većini slučajeva, terapija ulkusa želuca obično traje 4 nedelje. Ako ovakva terapija nije dovoljna, izlečenje se obično postiže u toku naredne 4 nedelje.

Terapija ulkusa duodenuma
Jedna gastrorezistentna tableta Nolpaza 40 mg na dan. U pojedinačnim slučajevima doza se može udvostručiti (povećanje doze na 2 gastrorezistentne tablete Nolpaza 40 mg na dan) posebno kada ne postoji odgovor na drugu terapiju. U većini slučajeva za terapiju duodenalnog ulkusa neophodna je dvonedeljna terapija. Ako ovo nije dovoljno, izlečenje će se u većini slučajeva postići u toku naredne dve nedelje.

Zollinger-Ellison sindrom i druga stanja patološke hipersekrecije
Za dugotrajno lečenje *Zollinger-Ellison* sindroma i drugih patoloških stanja hipersekrecije pacijenti treba da započnu lečenje sa 80 mg na dan (2 gastrorezistentne tablete Nolpaza 40 mg). Zatim, doza se može individualno titrirati u zavisnosti od sekrecije želudačne kiseline.
Kod doziranja iznad 80 mg na dan, doza se mora podeliti i uzimati dva puta dnevno. Moguće je i privremeno povećanje dnevne doze pantoprazola iznad 160 mg, ali je ne treba primenjivati duže nego što je potrebno da bi se postigla odgovarajuća kontrola sekrecije želudačne kiseline.
Nema ograničenja trajanja terapije *Zollinger-Ellison-ovog* sindroma i ostalih oboljenja praćenih patološkom hipersekrecijom želudačne kiseline; terapiju treba primenjivati onoliko dugo koliko to klinički pokazatelji zahtevaju.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba se premašiti dnevna doza od 20 mg pantoprazola (za ovu namenu dostupne su gastrorezistentne tablete od 20 mg pantoprazola). S obzirom na to da trenutno nema dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti primene pantoprazola u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa umerenim i teškim poremećajem funkcije jetre, ovaj lek se ne sme primenjivati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. S obzirom na to da trenutno nema dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti primene pantoprazola u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ovaj lek se ne sme primenjivati u kombinovanoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Usled ograničenih podataka o efikasnosti i bezbednosti leka, ne preporučuje se primena leka Nolpaza 40 mg kod dece uzrasta mlađeg od 12 godina (videti odeljak 5.2).

Način primene:
Oralna primena.
Tablete ne treba lomiti ili žvakati, treba ih progutati cele sa malo vode 1 sat pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, potrebno je redovno pratiti vrednosti enzima jetre u toku terapije pantoprazolom, posebno pri dugotrajnoj primeni. U slučaju povećanja vrednosti enzima jetre, ovu terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Kombinovana terapija
U slučaju kombinovane terapije, potrebno je videti *Sažkei karakteristika leka* za druge, istovremeno primenjivane lekove.

Malignitet želuca
Simptomatski odgovor na primenu pantoprazola može da maskira simptome maligniteta želuca i može da odloži postavljanje dijagnoze. U prisustvu bilo kojih simptoma upozorenja (npr. značajan, neželjeni gubitak telesne mase, ponavljano povraćanje, disfagija, hematemeza, anemija ili melena) i u slučaju sumnje na gastrični ulkus ili njegovo prisustvo, potrebno je isključiti malignitet.
Ako i pored odgovarajuće terapije simptomi i dalje postoje, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja.

Istovremena primena sa inhibitorima HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija resporpcija zavisi od pH vrednosti u želucu, kao što je atazanavir, jer može doći do značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Uticaj na resorpciju vitamina B12
Kod pacijenata sa *Zollinger-Ellison*-ovim sindromom i drugim patološkim hipersekretornim stanjima koja zahtevaju dugotrajnu terapiju, pantoprazol (kao i drugi lekovi koji blokiraju sekreciju želudačne kiseline) može smanjiti resorpciju vitamina B12 (cijankobalamin) usled hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim rezervama ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12, koji su na dugotrajnoj terapiji pantoprazolom ili kada se kod njih primete posledični klinički simptomi smanjene resorpcije vitamina B12.

Dugotrajna terapija
Pacijenti na dugotrajnoj terapiji, posebno dužoj od jedne godine, treba da su pod redovnim nadzorom.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama
Terapija lekom Nolpaza može da dovede do nešto povećanog rizika od nastanka gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella, Campylobacter* i *C. difficile*.

Hipomagnezijemija
Kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe (IPP) kao što je pantoprazol, tokom najmanje tri meseca u većini slučajeva i godinu dana, može se retko javiti težak oblik hipomagneziemije. Mogu se ispoljiti ozbiljni simptomi hipomagneziemije, kao što su zamor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, ali u početku mogu biti prikriveni i zato se mogu lako prevideti. Hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalemije (videti odeljak 4.8).
Kod većine ovih pacijenata, stanje hipomagneziemija (i hipomagnezemija povezana sa hipokalcemijom i/ili hipokalemijom) se popravlja nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorom protonske pumpe.
Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorom protonske pumpe ili za pacijente koji su istovremeno na terapiji digoksinom ili lekovima koji mogu prouzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici treba da razmotri merenje koncentracije magnezijuma pre započinjanja terapije inhibitorima protonske pumpe i periodično tokom terapije.

Frakture kostiju
Inhibitori protonske pumpe, posebno kada se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (više od 1 godine), mogu umereno da povećaju rizik od nastajanja frakture kuka, zglobova i kičme, pretežno kod starijih pacijenata ili u prisustvu ostalih prepoznatih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da primena inhibitora protonske pumpe može povećati ukupan rizik od nastanka fraktura za 10 do 40 %. Ovo povećanje može biti posledica i drugih faktora rizika. Pacijenti koji su izloženi povećanom riziku od nastanka osteoporoze zahtevaju posebnu negu u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje odgovarajućeg unosa vitamina D i kalcijuma.

Teške neželjene reakcije kože (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)
Prijavljene su teške neželjene reakcije kože (SCARs) nepoznate učestalosti, uključujući multiformni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) povezane sa lečenjem pantoprazolom, a koje mogu biti životno-ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8.).
Pacijente je potrebno savetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija i pažljivo ih pratiti zbog moguće pojave istih.
U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu pantoprazola i razmotriti upotrebu druge terapije.

Subakutni kožni lupus eritematodes (engl. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, SCLE)
Primena inhibitora protonske pumpe je povezana sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, naročito na regijama kože izloženim sunčevom zračenju, i ukoliko pojavu ovih simptoma prati i artralgija, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, dok lekar treba da razmotri prekid primene leka Nolpaza. Pojava SCLE nakon terapije jednim inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE pri terapiji drugim lekom iz ove grupe SCLE.

Uticaj na laboratorijske rezultate
Povećana koncentracija hromogranina (CgA) može da utiče na ispitivanje prisustva neuroendokrinih tumora. Da bi se ovo izbeglo, terapiju lekom Nolpaza treba obustaviti najmanje 5 dana pre određivanja koncentracije CgA (videti odeljak 5.1). Ako se nakon početnog određivanja koncentracije CgA i gastrina ne vrate na referentne vrednosti, potrebno je ponoviti merenje 14 dana nakon prestanka primene inhibitora protonske pumpe.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Nolpaza sadrži sorbitol (E420).

Treba uzeti u obzir aditivni efekat istovremeno primenjenih lekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i unos sorbitola (ili fruktoze) ishranom.

Sadržaj sorbitola u lekovima za oralnu upotrebu može uticati na bioraspoloživost drugih lekova za oralnu uporebu koji se primenjuju istovremeno.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi čija je farmakokinetika zavisna od pH vrednosti želudačnog sadržaja
Usled izražene i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može da interferira sa resorbovanim lekovima čija bioraspoloživost zavisi od pH vrednosti u želucu, npr. neki azolni antimikotici kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i ostali lekovi kao što je erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze
Ne preporučuje se istovremena primena pantoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, čija resporpcija zavisi od pH vrednosti u želucu, kao što je atazanavir, jer može doći do značajnog smanjenja bioraspoloživosti ovih lekova (videti odeljak 4.4).
Ako se proceni da je istovremena primena inhibitora protonske pumpe i inhibitora HIV proteaze neizbežna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. virusnog opterećenja, engl. *virus load*). Dozu pantoprazola od 20 mg dnevno ne treba prekoračiti. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze inhibitora HIV proteaze.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Istovremena primena pantoprazola sa varfarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetiku varfarina, fenprokumona ili INR (engl. *International Normalised Ratio,* INR). Međutim prijavljeni su slučajevi povećanja vrednosti INR i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su istovremeno koristili inhibitor protonske pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanje vrednosti INR i protrombinskog vremena može dovesti do neuobičajenog krvarenja, čak i smrtnog ishoda. Zbog toga se kod pacijenata koji su na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom preporučuje praćenje povećanja vrednosti INR i protrombinskog vremena (engl. *prothrombin time*, PT).

Metotreksat
Pri istovremenoj primeni velikih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe, kod nekih pacijenata može se povećati vrednost metotreksata. Prema tome, kod pacijenata kod kojih se primenjuje velike doze metotreksata, na primer kod terapije kancera i psorijaze, treba uzeti u obzir privremenu obustavu terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcija
Pantoprazol se intenzivno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 a drugi metabolički putevi uključuju oksidaciju uz pomoć CYP3A4.

Studije interakcije sa lekovima koji se takođe metabolišu ovim putevima, kao što su karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin i oralni kontraceptivi koji sadrže levonogestrel i etinilestradiol nisu pokazale klinički značajne interakcije.
Ne mogu se isključiti interakcije pantoprazola i drugih lekova ili jedinjenja, koji se metabolišu putem istog sistema enzima.

Rezultati opsežnih studija interakcija pokazale su da pantoprazol ne utiče na metabolizam aktivnih supstanci koje se metabolišu putem CYP1A2 (kao što su kofein, teofilin), CYP2C9 (kao što su piroksikam, diklofenak, naproksen), CYP2D6 (kao što je metoprolol), CYP2E1 (kao što je etanol) i ne remeti resorpciju digoksina povezanu sa P-glikoproteinom.
Nema interakcija tokom istovremene upotrebe sa antacidima.
Takođe su sprovedene studije u kojima je istovremeno primenjivan pantoprazol sa odgovarajućim antibioticima (klaritromicin, metronidazol, amoksicilin). Nisu utvrđene klinički značajne interakcije.

Lekovi koji inhibiraju ili indukuju CYP2C19:
Inhibitori CYP2C19, kao što je fluvoksamin, mogu da povećaju sistemsku izloženost pantoprazolu. Potrebno je razmotriti smanjenje doze leka kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji velikim dozama pantoprazola ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.
Induktori CYP2C19 i CYP3A4, kao što su rifampicin i kantarion (*Hypericum perforatum*) mogu da smanje koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi, koji se metabolišu posredstvom ovih enzima.

Uticaj na laboratorijske rezultate
Kod pacijenata koji su primali pantoprazol zabeleženi su lažno pozitivni rezultati u nekim skrining testovima urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje druge potvrdne metode za proveru pozitivnih rezultata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ograničeni podaci kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ukazuju da pantoprazol nema malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost.
Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).
Kao mera opreza, poželjno je da se izbegava primena leka Nolpaza tokom trudnoće.

Dojenje
Studije na životinjama pokazale su da se pantoprazol izlučuje putem mleka. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u humano mleko, ali postoji izveštaj i o ekskreciji u mleko kod žena. Rizik po novorođenče/odojče se ne može isključiti. Zbog toga odluku o prekidu dojenja ili prekidu/uzdržavanju od terapije pantoprazolom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist primene terapije kod žene.

Plodnost
Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da primena pantoprazola ima uticaja na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Mogu se javiti neželjene reakcije leka poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovih neželjenih reakcija, pacijenti ne treba da upravljaju vozilima niti rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Približno 5% pacijenata može da očekuje pojavu neželjenih dejstava.

U tabeli u nastavku, neželjene reakcije na pantoprazol prikazane su prema sledećoj klasifikaciji učestalosti:

- veoma često (≥ 1/10),
- često (≥ 1/100 do < 1/10),
- povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100),
- retko (≥ 1/10000 do < 1/1000),
- veoma retko (< 1/10000),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U postmarketinškom praćenju nije moguće za sva prijavljena neželjena dejstva primeniti definisanu učestalost, zato su ove reakcije svrstane u kategoriju „nepoznato“.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije na pantoprazol iz kliničkih ispitivanja i post-marketinškog praćenja

Učestalost / **Klasa sistemaorgana**	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Veoma retko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Agranulocit-oza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hiperlipide-mija i povećanje koncentracije lipida u krvi (triglicerida, holesterola); promene u telesnoj masi		Hiponatremija; Hipomagnezemi ja (*videti odeljak 4.4);* Hipokalcemija[(1)] Hipokalemija[(1)]
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja	Depresija (uz sva pogoršanja)	Dezorjentacija (sa svim pogoršanjima)	Halucinacija, konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje već postojeće konfuzije)
Poremećaji nervnog		Glavobolja; vrtoglavica	Poremećaj ukusa		Parestezije

sistema					
Poremećaji oka			Poremećaji vida/ zamućen vid		
Gastrointestinalni poremećaji	Polipi fundusnih žlezda (benigni)	Dijareja; mučnina/povraćanje; nadimanje i gasovi; konstipacija; suva usta; bol i nelagodnost u abdomenu			Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji		Povećanje vrednosti enzima jetre (transaminaze, gama-GT)	Povećanje koncentracije bilirubina		Hepatocelularna oštećenja; žutica; hepatocelularna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip/egzantem/erupcija po koži, pruritus	Urtikarija; angioedem		*Stevens-Johnson*-ov sindrom; *Lyell* –ov sindrom (TEN); Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS); erithema multiforme: Fotosenzitivnos; Subakutni kožni lupus eritematodes (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i, vezivnog tkiva		Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (*videti odeljak 4.4*)	Artralgija; mijalgija		Mišićni spazam[(2)]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					Tubulointersticijalni nefritis (TIN) (sa mogućom progresijom ka insuficijenciji bubrega)
Poremećaji reproduktivnog			Ginekomastija		

sistema i dojki					
Opši poremećaji i reakcije na mestu primene leka		Astenija, zamor i osećaj slabosti	Povećanje telesne temperature; periferni edem		

[1] Hipokalcemija i/ili hipokalemija može biti povezana sa pojavom hipomagnezemije (videti odeljak 4.4)

[2] Mišićni spazam je posledica elektrolitnog disbalansa

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu poznati simptomi predoziranja kod ljudi.
Sistemska izloženost dozi do 240 mg primenjene intravenskim putem tokom 2 minuta dobro je tolerisana. S obzirom na to da se pantoprazol u velikom procentu vezuje za proteine plazme, ne može se lako ukloniti dijalizom.
U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije, osim simptomatske i potporne terapije, ne mogu se dati druge specifične preporuke kod predoziranja pantoprazolom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za poremećaje aciditeta; Inhibitori protonske pumpe

ATC šifra: A02BC02

Mehanizam dejstva
Pantoprazol je supstituisani benzimidazol koji inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline delujući na protonsku pumpu u parijetalnim ćelijama želuca.

Pantoprazol prelazi u aktivnu formu u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama gde vrši inhibiciju enzima H+/K+-ATP-aze, tj. završnu fazu produkcije hlorovodonične kiseline u želucu. Stepen inhibicije zavisi od doze i utiče kako na osnovnu, tako i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata nestanak simptoma se postiže za dve nedelje. Kao i kod drugih inhibitora protonske pumpe i inhibitora H2 receptora, lečenje pantoprazolom uzrokuje smanjenu kiselost u želucu, a tako i povećanje gastrina srazmerno smanjenoj kiselosti. Povećanje sekrecije gastrina je reverzibilno. S obzirom na to da se pantoprazol vezuje za enzim distalno u odnosu na nivo ćelijskog receptora, on

može da inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije ostalim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Uticaj je isti bilo da se lek primenjuje oralnim ili intravenskim putem.

Farmakodinamsko dejstvo
Vrednosti gastrina natašte se pod dejstvom pantoprazola povećavaju. Kod kratkotrajne upotrebe, u većini slučajeva vrednosti gastrina ne prelaze gornju granicu normalnih vrednosti. Za vreme dugotrajne terapije, vrednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju.
Međutim, izraziti porast se javlja samo u izolovanim slučajevima. Kao rezultat toga, blago do umereno povećanje broja specifičnih endokrinih ćelija (ECL) želuca je uočeno u retkim slučajevima za vreme dugotrajne terapije (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, na osnovu dosad sprovedenih studija, formiranje karcinoidnih prekursora (atipična hiperplazija) ili gastričnih karcinoida koji su zabeleženi u eksperimentima na životinjama (videti odeljak 5.3), nije zabeleženo kod ljudi. Prema rezultatima istraživanja na životinjama, kod dugotrajne primene pantoprazola u trajanju dužem od jedne godine, ne može se potpuno isključiti uticaj na endokrine parametre tireoidne žlezde.

Tokom primene antisekretornih lekova, koncentracija gastrina u serumu se povećava kao odgovor na smanjenje sekrecije želudačne kiseline. Takođe, zbog smanjenja želudačne kiselosti dolazi do povećanja koncentracije CgA. Povećana koncentracije CgA može da utiču na laboratorijska ispitivanja prisustva neuroendokrinih tumora.
Dostupni objavljeni podaci ukazuju na to da je potrebno obustaviti primenu inhibitora protonske pumpe između 5 dana i 2 nedelje pre određivanja koncentracije CgA. Ovaj prekid omogućava da se koncentracija CgA, koji može biti lažno povećan usled lečenja inhibitorima protonske pumpe, vrati u okvire referentnih vrednosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Pantoprazol se brzo resorbuje. Čak i nakon jedne doze od 40 mg pantoprazola, postiže se maksimalna koncentracija aktivne supstance u plazmi. U proseku, maksimalne koncentracije u serumu od približno 2-3 mikrograma/mL postižu se tokom prosečno 2,5 sata nakon primene doze i ostaju konstantne čak i nakon višekratnog doziranja.
Farmakokinetika se ne menja nakon pojedinačnog ili višekratnog doziranja. U rasponu doza od 10 mg do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene.
Utvrđeno je da je ukupna bioraspoloživost iz gastrorezistentne tablete približno 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na PIK (površina ispod krive), maksimalnu koncentraciju u serumu i time bioraspoloživost. Istovremeno uzimanje hrane dovodi samo do veće promenljivosti dužine perioda odlaganja resorpcije.

Distribucija
Vezivanje pantoprazola za proteine plazme je približno 98%. Volumen distribucije iznosi približno 0,15 L/kg.

Biotransformacija
Lek se skoro u potpunosti metaboliše u jetri. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 sa kasnijom sulfatnom konjugacijom. Drugi metabolički put uključuje oksidaciju putem CYP3A4.

Eliminacija
Terminalno poluvreme eliminacije je približno 1 sat a klirens je otprilike 0,1 L/h/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom. Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonsku pumpu parijetalnih ćelija, poluvreme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim vremenom aktivnosti (inhibicija sekrecije želudačne kiseline).

Eliminacija putem bubrega predstavlja glavni put eliminacije (približno 80%) za metabolite pantoprazola, ostatak se eliminiše putem fecesa. Glavni metabolit i u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugovan sa sulfatima. Poluvreme eliminacije za glavni metabolit (približno 1,5 sat) nije mnogo duže nego kod pantoprazola.

Posebna populacija

Slabi metabolizeri
Približno 3% populacije Evropljana ima smanjenu funkciju enzima CYP2C 19 i oni se nazivaju slabi metabolizeri. Kod ovih osoba metabolizam pantoprazola je verovatno uglavnom katalizovan enzimom CYP3A4. Nakon primene jedne doze pantoprazola od 40 mg, vrednost PIK pantoprazola bio je približno 6 puta veći kod slabih metabolizera nego kod osoba sa očuvanom funkcijom enzima CYP2Cl9 (ekstenzivni metabolizeri). Srednja vrednost maksimalnih koncentracija u plazmi bila je povećana za približno 60%. Ovi nalazi ne utiču na doziranje pantoprazola.

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se smanjenje doze kada se pantoprazol primenjuje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući i pacijente na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvreme eliminacije pantoprazola je kratko.
Samo veoma male količine pantoprazola podležu dijalizi. Iako je poluvreme eliminacije glavnog metabolita umereno produženo (2-3 sata), izlučivanje se ipak dešava dovoljno brzo da ne dođe do akumulacije.

Oštećenje funkcije jetre
Iako su kod pacijenata sa cirozom jetre (klase A i B prema *Child*) vrednosti poluvremena eliminacije povećane do između 7 i 9 sati, a vrednosti površine ispod krive (PIK) povećane za faktor 5-7, maksimalna plazma koncentracija se samo neznatno povećava za faktor 1,5 u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Stariji pacijenti
Neznatno povećanje površine ispod krive (PIK) i Cmax do koga dolazi kod starijih dobrovoljaca u poređenju sa mlađim osobama, takođe nije od kliničkog značaja.

Pedijatrijska populacija
Nakon primene pojedinačne oralne doze pantoprazola od 20 mg ili 40 mg kod dece uzrasta od 5 do 16 godina, površina ispod krive PIK i C_{max} su bili u rasponu odgovarajućih vrednosti kod odraslih.
Nakon primene pojedinačne intravenske doze pantoprazola od 0,8 ili 1,6 mg/kg kod dece uzrasta od 2 do16 godina nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i uzrasta ili telesne mase. Vrednost PIK i volumen distribucije bili su u skladu sa podacima dobijenim kod odraslih osoba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosti farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, pronađena je neuroendokrina neoplazma. Pored toga, prednjem delu želucu pacova pronađene su skvamozne papilomatozne ćelije. Pažljivo je ispitan mehanizam kojim supstituisani benzimidazoli dovode do stvaranja gastričnih karcinoida, može se zaključiti da je to sekundarna reakcija na izrazito povećanje koncentracije gastrina u serumu, koje se javlja kod pacova tokom hronične terapije velikim dozama. U dvogodišnjim studijama kod pacova i ženki miseva je uočen povećanje broja tumora jetre, što se objašnjava visokim stepenom metabolizma pantoprazola u jetri.

U grupi pacova koja je primala najveće doze (200 mg/kg) uočeno je blago povećanje učestalosti neoplazmatskih promena tireoidne žlezde. Pojava ovih neoplazmi se povezuje sa promenama u metabolizmu tiroksina u jetri pacova pod dejstvom pantoprazola. Kako je kod ljudi terapijska doza mala, na tiroidnim žlezdama se ne očekuju neželjena dejstva.

U peri-postnatalnoj studiji reproduktivne toksičnosti na pacovima namenjenoj proceni razvoja kostiju, primećeni su znaci toksičnosti na potomstvo (smrtnost, manja srednja telesna masa, smanjena srednja vrednost dobijanja na telesnoj masi i smanjen rast kosti) pri izloženosti (Cmax) približno 2 puta većoj nego kod ljudi tokom kliničke primene. Do kraja faze oporavka, parametri na kostima su bili slični po grupama, a telesna masa je takođe težila reverzibilnosti nakon perioda oporavka bez leka. Povećanje mortaliteta prijavljeno je samo kod mladunaca pacova pre odvajanja (do 21 dan starosti) za koje se procenjuje da odgovaraju odojčadi uzrasta do 2 godine. Značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasan. Prethodno peri-postnatalno istraživanje na pacovima sa nešto manjim dozama nije pokazalo štetne uticaje pri 3 mg/kg u poređenju sa malom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji.

Istraživanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju plodnosti ili teratogenim uticajima.
Kod pacova je ispitivana sposobnost pantoprazola da prodire kroz placentu i utvrđeno je da se povećava sa napredovanjem trudnoće. Kao rezultat toga, neposredno pred porođaj su povećane koncentracije pantoprazola kod fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete:
Manitol (E421);
Krospovidon;
Natrijum-karbonat;
Sorbitol (E420);
Kalcijum-stearat.

Pomoćne supstance u filmu tablete:
Hipromeloza (E464);
Povidon K25;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Propilenglikol (E1520);
Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1), disperzija 30%;
Natrijum-laurilsulfat,
Polisorbat 80;
Makrogol 6000;
Talk (E553b).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Nolpaza, gastrorezistentne tablete, 14 x (40 mg):
Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 14 gastrorezistentnih tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija sa 1 blisterom od 14 gastrorezistentnih tableta (ukupno 14 gastrorezistentnih tableta) i Uputstvom za lek.

Nolpaza, gastrorezistentne tablete, 28 x (40 mg):
Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 14 gastrorezistentnih tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija sa 2 blistera od po 14 gastrorezistentnih tableta (ukupno 28 gastrorezistentnih tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Nolpaza, gastrorezistentne tablete, 14 x (40 mg):
000457809 2023 59010 007 000 515 021 04 001

Nolpaza, gastrorezistentne tablete, 28 x (40 mg):
000457810 2023 59010 007 000 515 021 04 001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.08.2008.
Datum poslednje obnove dozvole: 19.02.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2024