

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nolpaza[®], 20 mg, gastrorezistentne tablete
INN: pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazol-natrijum seskvihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

- sorbitol (E420): 18 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 od 12 godina i stariji:

- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest.
- Dugotrajno lečenje i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa.

Odrasli:

- Prevencija gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod rizičnih grupa pacijenata kod kojih je neophodna kontinuirana NSAIL terapija (*videti odeljak 4.4*).

4.2. Doziranje i način primene

Preporučeno doziranje

Odrasli i adolescenti od 12 godina i stariji:

Simptomatska gastro ezofagealna refluksna bolest

Preporučena oralna doza je jedna gastrorezistentna tableta pantoprazola 20 mg dnevno. Olakšanje simptoma se uglavnom postiže tokom 2 do 4 nedelje. Ukoliko ovo vreme nije dovoljno, izlečenje se postiže tokom naredne 4 nedelje. Kada se simptomi povuku kontrola ponovnog javljanja simptoma može se sprovoditi uzimanjem 20 mg dnevno, po potrebi. Ako se adekvatna kontrola simptoma ne može postići terapijom po potrebi, treba uzeti u obzir prelazak na kontinuiranu terapiju.

Dugotrajna terapija i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa

Za dugotrajnu terapiju, preporučuje se doza održavanja od 20 mg pantoprazola, koja se, u slučaju relapsa, može povećati na 40 mg pantoprazola dnevno. Nakon oporavka od rekurentne epizode, doza se ponovo može smanjiti na 20 mg pantoprazola dnevno.

Odrasli:

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih primenom neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova kod rizičnih grupa pacijenata kod kojih je neophodna kontinuirana NSAIL terapija.

Preporučena oralna doza pantoprazola je 20 mg dnevno.

Posebne kategorije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ne sme se primeniti doza veća od 20 mg pantoprazola na dan (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Deca uzrasta mlađeg od 12 godina:

Usled ograničenih podataka o efikasnosti i bezbednosti leka, ne preporučuje se primena leka Nolpaza 20 mg kod dece uzrasta ispod 12 godina (videti odeljak 5.2).

Način primene:

Oralna primena.

Gastrorezistentne tablete ne treba žvakati niti lomiti, treba ih progutati cele sa malo tečnosti 1 sat pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili 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 porasta enzima jetre, ovu terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena sa lekovima NSAIL grupe

Upotreba leka Nolpaza od 20 mg kao prevencija kod gastroduodenalnog ulkusa koji može nastati usled primene neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) treba da bude ograničena na upotrebu kod pacijenata koji moraju konstantno da budu na terapiji NSAIL i imaju povećan rizik od nastanka gastrointestinalnih komplikacija. Povećan rizik treba proceniti prema individualnim faktorima rizika kao što su npr. starije životno doba (>65 godina), anamnestički podaci o ranijim gastroduodenalnim ulkusima ili krvarenje iz gornjih partija digestivnog trakta.

Gastrični malignitet

Simptomatski odgovor na terapiju pantoprazolom može da maskira simptome gastričnog maligniteta 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 adekvatne terapije simptomi i dalje postoje, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja.

Istovremena primena sa inhibitorima HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primena inhibitora protonske pumpe sa inhibitorima HIV proteaze, čija resorpcija zavisi od pH vrednosti u želucu, kao što je atazanavir, jer može doći do značajnog smanjenja bioraspodivnosti ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Uticaj na resorpciju vitamina B12

Pantoprazol, kao i svi drugi lekovi koji blokiraju stvaranje želudačne kiseline mogu dovesti do smanjenja resorpcije vitamina B12 (cijanokobalamin) kao posledice hipo- ili ahloridrije. Ovo treba uzeti u obzir naročito tokom dugotrajne terapije kod pacijenata sa smanjenim rezervama vitamina B12 ili kod pacijenata koji imaju posebne faktore rizika za nastanak malapsorpcije vitamina B12 ili ako se pojave odgovarajući klinički simptomi.

Dugotrajna terapija

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

Gastrointestinalne infekcije prouzrokovane 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*.

Hipomagnezija

Kod pacijenata koji su lečeni inhibitorima protonske pumpe (PPI) kao što je pantoprazol tokom najmanje tri meseca u većini slučajeva tokom godinu dana, prijavljena je teška hipomagnezija. Mogu se javiti ozbiljne manifestacije hipomagnezije kao što su umor, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularna aritmija, ali u početku mogu biti prikriveni i zato se mogu lako prevideti. Kod većine ovih pacijenata hipomagnezija se povlači nakon primene magnezijuma i prekida terapije IPP.

Kada se očekuje da će pacijent biti na dugotrajnoj terapiji ili kada se IPP primenjuju sa digoksinom ili drugim lekovima koji mogu prouzrokovati hipomagneziju (npr. diuretici), zdravstveni radnik treba da razmotri merenje nivoa magnezijuma pre početka terapije IPP i periodično u toku terapije.

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se primenjuju u visokim dozama i u tokom dužeg vremenskog perioda (više od 1 godine), mogu umereno da povećaju rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, pretežno kod starijih osoba ili u prisustvu drugih poznatih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da primena IPP mogu povećati ukupni rizik od fraktura za 10–40%. Ovo povećanje može biti posledica i drugih faktora rizika. Pacijenti sa povećanim rizikom od osteoporoze zahtevaju posebnu negu u skladu sa važećim kliničkim vodičima i uz obezbeđenje odgovarajućeg unosa vitamina D i kalcijuma.

Subakutni kutani lupus erythematosus (SCLE)

Primena inhibitora protonske pumpe je povezana sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, naročito na regijama kože izloženim sunčevim zracima, i ukoliko pojavu ovih simptoma prati i artralgiya, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, dok bi lekar trebalo da razmotri prekid primene leka Nolpaza. SCLE nakon prethodne terapije inhibitorima protonske pumpe može povećati rizik od kasnijeg ispoljavanja SCLE prilikom primene drugih inhibitora protonske pumpe.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

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

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Nolpaza sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi sa pH zavisnom apsorpcijom farmakokinetikom

Usled izražene i dugotrajne inhibicije sekrecije želudačne kiseline, pantoprazol može da interferira sa apsorpcijom lekova čija oralna raspoloživost zavisi od pH vrednosti želudačnog sadržaja, 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. Međutim prijavljeni su slučajevi povećanog INRa i protrombinskog vremena kod pacijenata koji su istovremeno koristili inhibitor protonske pumpe i varfarin ili fenprokumon. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, čak i smrti. Zbog toga se kod pacijenata koji su na terapiji pantoprazolom i varfarinom ili fenprokumonom preporučuje praćenje povećanja INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Prijavljeno je da istovremena primena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe dovodi do povećanja nivoa metotreksata kod pojedinih pacijenata. Zbog toga je kod terapija koje zahtevaju primenu visokih doza metotreksata, npr. kod terapije kancera i psorijaza, potrebno razmotriti privremeni prekid terapije pantoprazolom.

Ostale studije interakcija

Pantoprazol se intenzivno metaboliše u jetri putem sistema enzima citohroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19 i ostalih metaboličkih puteva uključujući i oksidaciju putem CYP 3A4.

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 ovog enzimskog sistema.

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/indukuju CYP2C19:

CYP2C19 inhibitori, kao što je fluvoksamin, mogu da povećaju sistemsku izloženost pantoprazolu. Potrebno je razmotriti smanjenje doze leka kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji visokim dozama pantoprazola ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

CYP2C19 i CYP3A4 induktori, kao što su rifampicin i kantarion (*Hypericum perforatum*) mogu da smanje koncentraciju inhibitora protonske pumpe u plazmi, koji se metabolišu posredstvom ovih enzima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničen broj podataka kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ukazuju da pantoprazol nema malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primenu leka Nolpaza.

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se pantoprazol izlučuje putem mleka. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u ljudsko 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 neželjena dejstva leka poput vrtoglavice i poremećaja vida (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave ovih neželjenih reakcija, pacijenti ne smeju upravljati motornim vozilom niti rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kod približno 5% pacijenata mogu se očekivati neželjene reakcije. Najčešće zabeležene neželjene reakcije su dijareja i glavobolja, a obe ove reakcije javljaju se kod približno 1% pacijenata.

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

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

U postmarketinškom praćenju nije moguće za sva prijavljena neželjene reakcije primeniti definisanu učestalost, te su ona svrstana u kolonu Nepoznato.

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

Tabela 1. Neželjene reakcije na pantoprazol u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju

Učestalost Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			Hipersenzitivnost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>			Hiperlipidemija i povećanje lipida (triglicerida, holesterola); promena telesne mase		Hiponatrijemija; Hipomagnezija (videti odeljak 4.4); Hipokalcijemija ⁽¹⁾ ; Hipokalemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Poremećaji sna	Depresija (uz svapogoršanja)	Dezorijentacija (sa svim pogoršanjima)	Halucinacije; konfuzija (posebno kod predisponiranih pacijenata, kao i pogoršanje već postojeće konfuzije)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja; vrtoglavica	Poremećaj ukusa		Parestezije
<i>Poremećaji na nivou oka</i>			Poremećaji vida / vidne smetnje		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Polipi fundusnih žlezda (benigni)	Dijareja; nauzeja/povraćanje; abdominalna distenzija i flatulencija; konstipacija; suva usta; abdominalni bol i nelagodnost			
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		Porast vrednosti enzima jetre (transaminaze, γ -	Porast vrednosti bilirubina		hepatocelularna oštećenja; žutica; hepatocelularna

		GT)			insuficijencija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Raš/ egzantem/ erupcija po koži; pruritus	Urtikarija; angioedem		<i>Stevens-Johnson-ov sindrom; Lyell sindrom; erithema multiforme; fotosenzitivnost; subakutni kožni lupus eritematodes (videti odeljak 4.4)</i>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema, vezivnog tkiva</i>		Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	Artralgija; mijalgija		Mišićni spazam ⁽²⁾
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					Intersticijalni nefritis (sa mogućom progresijom ka bubrežnoj insuficijenciji)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>			Ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		Astenija, slabost, malaksalost	Porast telesne temperature; periferni edemi		

¹ Hipokalcijemija je povezana sa hipomagnezijemijom

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

Simptomi

Nema poznatih simptoma predoziranja kod ljudi.

Sistemska izloženost dozi od 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 eliminiše se lako dijalizom.

U slučaju predoziranja sa kliničkim znacima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne 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 u želucu delujući na protonsku pumpu u parijetalnim ćelijama želuca.

Pantoprazol se pretvara u aktivni oblik u kiseloj sredini u parijetalnim ćelijama gde inhibira H⁺, K⁺-ATP-azu enzim, tj. finalnu fazu u stvaranju hlorovodonične kiseline u želucu.

Inhibicija je dozno zavisna i deluje i na bazalnu i na stimulisanu sekreciju kiseline. Kod većine pacijenata, gubitak simptoma se postiže za dve nedelje. Kao i sa drugim inhibitorima protonske pumpe i inhibitorima H₂ receptora, pantoprazol dovodi do smanjene kiselosti u želucu, a samim tim i do povećanja gastrina koje je proporcionalno smanjenju kiselosti. Porast gastrina je reverzibilan. S obzirom na to da se pantoprazol vezuje za enzime distalno od nivoa ćelijskih receptora, on može da inhibira sekreciju hlorovodonične kiseline nezavisno od stimulacije ostalim supstancama (acetilholin, histamin, gastrin). Efekat je isti bilo da se lek primenjuje oralnim ili intravenskim putem.

Farmakodinamski efekti

Vrednosti gastrina natašte rastu pod dejstvom pantoprazola. Pri kratkotrajnoj upotrebi, 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), nisu zabeleženi 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 nivoa CgA. Povećani nivoi CgA mogu da utiču na laboratorijskispitivanja prisustva neuroendokrinih tumora.

Dostupni objavljeni dokazi ukazuju na to da je potrebno obustaviti primenu inhibitora protonske pumpe između 5 dana i 2 nedelje pre određivanja nivoa CgA. Ovaj prekid omogućava da se nivo CgA, koji može biti 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 20 mg pantoprazola, postiže se maksimalna koncentracija aktivne supstance u plazmi. U proseku, maksimalne koncentracije u serumu od približno 1-1,5 mikrograma /mL postižu se tokom 2-2,5 sata nakon primene doze i ostaju konstantne čak i nakon višestrukog doziranja. Farmakokinetika se ne menja nakon jednog ili višestrukog doziranja. U doznom opsegu od 10 mg do 80 mg, plazma kinetika pantoprazola je linearna i nakon oralne i nakon intravenske primene. Utvrđeno je da je apsolutna bioraspoloživost iz gastrozistentne tablete približno 77%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na vrednost PIK (površina ispod krive), maksimalnu koncentraciju u plazmi i time bioraspoloživost. Primena pantoprazola sa hranom može odložiti njegovu resorpciju.

Distribucija

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

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije je približno 1 sat i klirens je oko 0,1 L/h/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitanika sa odloženom eliminacijom.

Zbog specifičnog vezivanja pantoprazola za protonske pumpe parijentalnih ćelija poluvreme eliminacije nije u korelaciji sa mnogo dužim vremenom aktivnosti (inhibicije 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 glavnog metabolita (približno 1,5 sat) nije mnogo duže od pantoprazola.

Karakteristike kod pacijenata/posebne grupe ispitanika

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 CYP2C19 (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 mala količina pantoprazola se može dijalizirati. Iako glavni metabolit ima umereno produženo poluvreme eliminacije (2-3 sata), izlučivanje je i dalje brzo, tako da ne dolazi do akumulacija leka.

Oštećenje funkcije jetre

Iako su kod pacijenata sa cirozom jetre (Child klasa A i B) vrednosti polu-života povećane do između 3 i 6 sati i vrednosti PIK povećane za faktor 3-5, maksimalna plazma koncentracija se samo blago povećava za faktor 1,3, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Stariji pacijenti

Slično tome, blagi porast vrednosti PIK i C_{max} kod starijih osoba u poređenju sa mlađim ispitanicima nije klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Nakon primene jedne 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 opsegu odgovarajućih vrednosti kod odraslih.

Nakon primene jedne intravenske doze pantoprazola od 0,8 ili 1,6 mg/kg kod dece uzrasta od 2 do 16 godina nije bilo značajne povezanosti između klirensa pantoprazola i starosne dobi 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 bazirani na konvencionalnim studijama o bezbednosti leka, toksičnosti ponavljanih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne štetne efekte leka na ljude.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, pronađena je neuroendokrina neoplazma. Pored toga, u predželucu pacova utvrđen je skvamocelularni papilom. Pažljivo je ispitan mehanizam kojim supstituisani benzimidazoli dovode do stvaranja gastričnih karcinoida, i zaključeno je da je to sekundarna reakcija na izraziti porast serumskog gastrina koji se javlja kod pacova tokom hronične terapije.

U dvogodišnjim studijama, kod pacova i ženki miševa je uočen porast broja tumora jetre, što se objašnjava visokim stepenom metabolizma pantoprazola u jetri.

U grupi pacova koja je primala visoke doze (200 mg/kg) uočen je blagi porast neoplastičnih promena tireoidne žlezde. Pojava ovih neoplazmi udružena je sa pantoprazol-indukovanim promenama u razgradnji tiroksina u jetri pacova. S obzirom na to da je terapijska doza za ljude niska, ne očekuju se neželjena dejstva na tireoidnoj žlezdi.

U reproduktivnim studijama na životinjama, znaci blage fetotoksičnosti uočeni su pri primeni doza većih od 5 mg/kg.

Istraživanjima nisu otkriveni dokazi o oštećenju fertiliteta ili teratogenim efektima.

Kod pacova je ispitivana sposobnost pantoprazola da prodiere kroz placentu i utvrđeno je da se povećava sa napredovanjem trudnoće. Kao rezultat toga, neposredno pred porođaj su povišene 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

Inkompatibilije nisu poznate.

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

Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 14 ili 15 gastrozistentnih tableta. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija sa 1, 2 ili 4 blistera od po 14 gastrozistentnih tableta (ukupno 14, 28 ili 56 gastrozistentnih tableta) ili 2 blistera od po 15 gastrozistentnih tableta (ukupno 30 gastrozistentnih tableta) i Uputstvom za lek.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

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, Jurijsa Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Nolpaza, gastrozistentne tablete, 14 x 20 mg: 515-01-02769-18-001

Nolpaza, gastrozistentne tablete, 28 x 20 mg: 515-01-02770-18-001

Nolpaza, gastrozistentne tablete, 30 x 20 mg: 515-01-02771-18-001

Nolpaza, gastrozistentne tablete, 56 x 20 mg: 515-01-02772-18-001

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

Datum prve dozvole: 20.08.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.