

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Nolpaza control 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, filmom obložene, debljine 2,8 mm-3,8 mm i dužine 8,5 mm-9,4 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Nolpaza control je indicirana za kratkotrajno liječenje simptoma refluksa (npr. žgaravica, regurgitacija kiseline) u odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 20 mg pantoprazola (jedna tableta) na dan.

Tablete je ponekad potrebno uzimati dva do tri uzastopna dana da bi se postiglo poboljšanje simptoma. Kad se simptomi potpuno povuku, liječenje se mora prekinuti. Bez savjeta liječnika liječenje ne smije trajati dulje od 4 tjedna.

Ako se nakon 2 tjedna kontinuiranog liječenja simptomi ne povuku, bolesnika se mora uputiti da potraži savjet liječnika.

Posebne populacije

Za starije bolesnike i one s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Nolpaza control se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina jer nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Nolpaza control 20 mg želučanootporne tablete se ne smiju žvakati ni lomiti, već ih se mora progutati cijele s tekućinom prije obroka.

### 4.3. Kontraindikacije

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

Ne preporučuje se istodobna primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5.).

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnika se mora uputiti da se obrati liječniku ako:

- nenamjerno gubi na težini, ima anemiju, gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, stalno povraća ili povraća krv, jer u tom slučaju pantoprazol može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu teške bolesti. U takvim je slučajevima potrebno isključiti maligne bolesti.
- ima želučani ulkus ili operaciju gastrointestinalnog trakta u anamnezi.
- trajno se simptomatski liječi od probavnih smetnji ili žgaravice tijekom 4 ili više tjedana.
- ima žuticu, oštećenje jetre ili bolest jetre.
- ima neku drugu ozbiljnu bolest koja utječe na njegovo dobro opće stanje.
- je stariji od 55 godina i ima nove ili nedavno promijenjene simptome.

Bolesnici s dugotrajnim ili opetovanim simptomima indigestije ili žgaravice moraju redovito posjećivati liječnika. Posebice bolesnici stariji od 55 godina koji svakodnevno uzimaju bilo kakve lijekove bez recepta protiv žgaravice ili indigestije moraju konzultirati ljekarnika ili liječnika.

Bolesnici ne smiju istodobno uzimati dodatni inhibitor protonske pumpe ili antagonist H<sub>2</sub> receptora.

Ako su naručeni na endoskopiju ili urea-izdisajni test, bolesnici se prije uzimanja ovog lijeka moraju savjetovati s liječnikom.

Bolesnike se mora upozoriti da tablete ne donose trenutno olakšanje tegoba. Poboljšanje simptoma može nastupiti već nakon prvog dana liječenja s pantoprazolom, no ponekad ga je potrebno uzimati 7 dana da bi se postigla potpuna kontrola žgaravice. Bolesnici ne smiju uzimati pantoprazol profilaktički.

#### Gastrointestinalne infekcije izazvane bakterijama

Smanjena kiselost u želucu koja nastaje iz bilo kojeg razloga, uključujući uzimanje inhibitora protonske pumpe, povećava brojnost bakterija koje su inače prisutne u gastrointestinalnom traktu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost vodi do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija s npr. bakterijama *Salmonella*, *Campylobacter* ili *Clostridium difficile*.

#### 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.).

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 suncu izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Nolpaza control. 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 control 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.

#### Sljedeći dodatni rizici smatraju se relevantnim pri dugotrajnoj primjeni

Ovaj lijek namijenjen je samo za kratkotrajnu primjenu (do 4 tjedna) (vidjeti dio 4.2.). Bolesnike treba upozoriti na dodatne rizike dugotrajnog uzimanja lijekova i naglasiti nužnost propisivanja i redovitog nadzora.

#### *Utjecaj na apsorpciju vitamina B<sub>12</sub>*

Kao i svi lijekovi koji blokiraju kiselinu, pantoprazol može smanjiti apsorpciju vitamina B<sub>12</sub> (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim zalihama ili čimbenicima rizika za smanjenje apsorpciju vitamina B<sub>12</sub> na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B<sub>12</sub>.

#### *Prijelom kostiju*

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

#### *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 hipokalcijemije i/ili hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezijemija (i hipomagnezijemija povezana s hipokalcijemijom i/ili hipokalijemijom) 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 periodično tijekom liječenja.

#### *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**

##### Lijekovi s farmakokinetikom apsorpcije ovisnom o pH

Pantoprazol može smanjiti apsorpciju djelatnih tvari čija bioraspoloživost ovisi o pH želuca (npr. ketokonazol).

##### Inhibitori HIV proteaze

Kontraindicirana je primjena pantoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.3.).

##### Antikoagulansi iz skupine kumarina (fenprokumon ili varfarin)

Iako u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima nisu opažene interakcije kod istodobne primjene fenprokumona ili varfarina s pantoprazolom, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko izoliranih slučajeva promjene INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera) tijekom istodobne primjene tih lijekova. Zbog toga se u bolesnika koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumon ili varfarin) preporučuje nakon početka, završetka i tijekom neredovite primjene pantoprazola kontrolirati protrombinsko vrijeme/INR.

##### Metotreksat

Kod istodobne primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljen je porast razine metotreksata u nekih bolesnika. Stoga u okolnostima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, na primjer kod karcinoma ili psorijaze, treba razmisliti o privremenom prestanku primjene pantoprazola.

##### Ostala ispitivanja interakcija

Pantoprazol se metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimskog sustava. Ispitivanja interakcija s karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom i oralnim kontraceptivom koji sadrži levonorgestrel i etinilestradiol nisu pokazala klinički značajne interakcije. Međutim, interakcije pantoprazola s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim enzimskim sustavom se ne mogu isključiti.

Nije bilo interakcija s istodobno uzimanim antacidima.

##### 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 pokazala su reproduktivnu toksičnost. Pretklinička ispitivanja nisu dokazala oštećenu plodnost ili teratogene učinke (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Pantoprazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Pantoprazol i metaboliti pronađeni su u majčinom mlijeku u ljudi. Učinak pantoprazola na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Nolpaza control ne smije se koristiti tijekom dojenja.

##### 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

Nolpaza control ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, mogu se pojaviti nuspojave poput omaglice i poremećaja vida (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Očekuje se da će otprilike 5% bolesnika osjetiti nuspojave.

##### Tablični popis nuspojava

Prijavljene su sljedeće nuspojave pantoprazola.

Unutar sljedeće tablice nuspojave su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave pantoprazola u kliničkim ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja u promet

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Organski sustav</b>					
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			agranulocitoza	trombocitopenija, leukopenija, pancitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			hiperlipidemije i povišenje lipida (triglicerida, kolesterola), promjene u tjelesnoj težini		hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hipokalcijemija <sup>1</sup> , hipokalijemija <sup>1</sup>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		poremećaji sna	depresija (i pogoršanje iste)	dezorijentiranost (i pogoršanje iste)	halucinacije, konfuzija (posebno u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		glavobolja, omaglica	poremećaji okusa		parestezija
<b>Poremećaji</b>			smetnje vida /		

HALMED  
30 - 07 - 2024  
ODOBRENO

<b>oka</b>			zamućen vid		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	polipi fundusnih žlijezda (dobročudni)	proljevanje, mučnina / povraćanje, distenzija abdomena i nadutost, konstipacija, suha usta, bol i nelagodnost u abdomenu			mikroskopski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		povišenje jetrenih enzima (transaminaze, $\gamma$ -GT)	povišenje bilirubina		oštećenje jetre, žutica, hepatocelularno zatajenje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip / egzantem, pruritus	urtikarija, angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), erythema multiforme, fotosjetljivost, subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		prijelom zapešća, kuka i kralježnice	artralgiya, mijalgija		
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					tubulointersticijski nefritis (TIN) (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			ginekomastija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		astenija, umor i slabost	povišenje tjelesne temperature, periferni edem		

<sup>(1)</sup> Hipokalcijemija i/ili hipokalijemija povezana s hipomagnezijemijom (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

**H A L M E D**  
30 - 07 - 2024  
**ODOBRENO**

[Dodatku V.](#)

#### 4.9. Predoziranje

Doze do 240 mg primjenjivane intravenski tijekom 2 minute dobro su se podnosile. Kako se pantoprazol u velikoj mjeri veže na proteine, ne dijalizira se lako.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatskog i potpornog liječenja, nema specifičnih terapijskih preporuka.

### 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 specifičnom blokadom protonske pumpe parijetalnih stanica želuca inhibira izlučivanje kloridne kiseline.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik, ciklički sulfenamid, u kiselim uvjetima u parijetalnim stanicama gdje inhibira enzim H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-azu, odnosno završnu fazu proizvodnje kloridne kiseline u želucu.

Inhibicija je ovisna o dozi i utječe na bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika nestanak simptoma žgaravice i refluksa kiseline postiže se u jednom tjednu. Pantoprazol smanjuje kiselost u želucu, a proporcionalno smanjenju kiselosti povećava se razina gastrina. Povećana razina gastrina je reverzibilna. Budući da se pantoprazol veže na enzime distalne razine staničnih receptora, može inhibirati lučenje kloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolinom, histaminom, gastrinom). Učinak je jednak bez obzira daje li se djelatna tvar peroralno ili intravenski.

Vrijednosti gastrina natašte se pri primjeni pantoprazola povećavaju. U slučaju kratkotrajne primjene te vrijednosti u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tijekom dugotrajnog liječenja, vrijednosti gastrina se u većini slučajeva udvostručuju, ali njihovo pretjerano povećanje se javlja samo u pojedinačnim slučajevima. Kao rezultat toga je u malom broju slučajeva uočeno blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih stanica u želucu (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija) tijekom dugotrajnog liječenja. Međutim, prema dosadašnjim ispitivanjima, stvaranje karcinoidnih prekursora (atipičnih hiperplazija) ili gastričkih karcinoida kakvi su nađeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3.) nije opaženo kod ljudi.

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 vrte unutar referentnih vrijednosti.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

Retrospektivnom analizom 17 ispitivanja na 5960 bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB) koji su liječeni monoterapijom s 20 mg pantoprazola, prema standardiziranoj metodologiji su procjenjivani simptomi povezani s refluksom kiseline, npr. žgaravica i regurgitacija kiseline. Izabrana ispitivanja morala su imati barem jedan simptom refluksa kiseline nakon 2 tjedna. Dijagnoza GERB-a

temeljila se na endoskopskoj procjeni, osim kod jednog ispitivanja u koje su bolesnici uključeni samo na osnovi simptomatologije.

U tim ispitivanjima, postotak bolesnika u kojih je došlo do potpunog nestanka žgaravice nakon 7 dana bio je između 54,0% i 80,6% u skupini bolesnika na pantoprazolu. Nakon 14 i 28 dana, žgaravica je potpuno nestala kod 62,9% do 88,6%, odnosno 68,1% do 92,3% bolesnika.

Za potpuni nestanak regurgitacije kiseline dobiveni su slični rezultati kao i za žgaravicu. U 61,5% do 84,4% bolesnika regurgitacija kiseline je potpuno nestala nakon 7 dana, kod 67,7% do 90,4% nakon 14 dana, a kod 75,2% do 94,5% nakon 28 dana.

Pantoprazol se dosljedno pokazivao superiornim placebo i H2RA i neinferiornim u odnosu na ostale IPP-e. Stope olakšanja simptoma refluksa kiseline su u velikoj mjeri ovisile o početnom stupnju GERB-a.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika se ne mijenja nakon jednokratne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetike pantoprazola u plazmi su linearne nakon peroralne i nakon intravenske primjene.

### Apsorpcija

Pantoprazol se nakon peroralne primjene potpuno i brzo apsorbira. Apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi oko 77%. Nakon jednokratne peroralne doze od 20 mg, prosječno se maksimalna koncentracija u serumu ( $C_{max}$ ) od oko 1–1,5  $\mu\text{g/ml}$  postiže oko 2 do 2,5 sata nakon primjene ( $t_{max}$ ) i ta vrijednost se ne mijenja nakon višekratne primjene. Istodobni unos hrane nema utjecaja na bioraspoloživost (AUC ili  $C_{max}$ ), ali povećava varijabilnost vremena početka apsorpcije ( $T_{lag}$ ).

### Distribucija

Volumen distribucije je oko 0,15 l/kg, a vezanje za proteine seruma je oko 98%.

### Biotransformacija

Pantoprazol se metabolizira gotovo isključivo u jetri.

### Eliminacija

Klirens je oko 0,1 l/h/kg, a poluvijek ( $t_{1/2}$ ) oko 1 sat. Bilo je nekoliko slučajeva odgođene eliminacije. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe unutar parijetalnih stanica, poluvijek eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicije lučenja kiseline).

Metaboliti pantoprazola najvećim se dijelom izlučuju putem bubrega (oko 80%), a ostatak se izlučuje stolicom. Glavni metabolit u serumu i urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvijek eliminacije glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije značajno dulji od poluvijeka pantoprazola.

### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod primjene pantoprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući i bolesnike na dijalizi koja uklanja samo zanemarive količine pantoprazola) nije preporučeno smanjivati dozu. Kao i u zdravih ispitanika, poluvijek pantoprazola je kratak. Iako glavni metabolit ima nešto dulji poluvijek (2-3 h), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

#### Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene pantoprazola u bolesnika s poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stadiji A, B i C) vrijednosti poluvijeka se povećavaju na između 3 i 7 sati, a vrijednosti AUC se povećavaju za faktor 3-6, dok se  $C_{max}$  povećava samo za faktor 1,3 u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

#### Starije osobe



Manje povećanje AUC i  $C_{max}$  u starijih dobrovoljaca, u odnosu na mlađe ispitanike, nije bilo klinički značajno.

### 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 otkrivene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u jednom ispitivanju, u predželucu štakora otkriveni su papilomi skvamoznih stanica. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli dovode do formiranja gastičkih karcinoida je pomno proučen i zaključeno je da se radi o sekundarnoj reakciji na veliko povećanje serumske razina gastrina koje se javlja u štakora tijekom kroničnog liječenja visokim dozama.

Tijekom dvogodišnjih ispitivanja na glodavcima opažen je povećan broj tumora jetre u štakora (u samo jednom ispitivanju na štakorima) i ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.

U skupini štakora koji su primali najviše doze (200 mg/kg) primijećen je u jednom dvogodišnjem ispitivanju blagi porast neoplastičnih promjena na štitnjači. Pojava takvih neoplazmi povezana je s pantoprazolom izazvanih promjena u razgradnji tiroksina u jetri štakora. S obzirom da je terapijska doza u ljudi niska, ne očekuju se nuspojave 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 smanjen rast kostiju) zabilježeni su pri izloženostima ( $C_{max}$ ) približno 2x većima od kliničke izloženosti u ljudi. Do kraja faze oporavka, koštani parametri bili su slični u svim ispitivanim skupinama, a tjelesna je težina tijekom razdoblja oporavka bez primjene lijeka pokazivala trend ka reverzibilnosti. Povećana smrtnost prijavljena 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 pedijatrijsku populaciju nije jasan. U prethodnom peri-postnatalnom ispitivanju u štakora u nešto nižim dozama nisu zabilježeni štetni učinci pri 3 mg/kg, u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovom ispitivanju. U ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi oštećenja plodnosti ili teratogeni učinci.

Prodiranje kroz placentu je istraživano na štakorima i otkriveno je da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga je neposredno prije rođenja u fetusa povećana koncentracija pantoprazola.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra:

manitol  
krospovidon (vrsta A)  
krospovidon (vrsta B)  
natrijev karbonat  
sorbitol (E420)  
kalcijev stearat

#### Film ovojnica

hipromeloza  
povidon  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
propilenglikol

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1  
natrijev laurilsulfat  
polisorbata 80  
makrogol 6000  
talk

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

## **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): 7 i 14 želučanootpornih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **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-556549835

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. listopada 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. studenoga 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30. srpnja 2024.

<b>H A L M E D</b>
<b>30 - 07 - 2024</b>
<b>ODOBRENO</b>