

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

NOLPAZA 20 mg gastrozistentna tableta
NOLPAZA 40 mg gastrozistentna tableta
pantoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka gastrozistentna tableta sadrži 20 mg ili 40 mg pantoprazola (u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata).

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Gastrozistentne tablete od 20 mg i od 40 mg su svijetložute-smeđe boje, ovalne, lagano obostrano izbočene.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Nolpaza 20 mg:

Nolpaza je indicirana za upotrebu kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina za:

- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest
- Dugotrajno liječenje i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa

Nolpaza je indicirana za primjenu kod odraslih za:

- Prevencija gastroduodenalnog ulkusa uzrokovanog uzimanjem neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova kod bolesnika koji su izloženi riziku, a imaju potrebu za trajnim liječenjem tim lijekovima (vidjeti tačku 4.4)

Nolpaza 40 mg:

Nolpaza je indicirana za upotrebu kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina za:

- Refluksni ezofagitis

Nolpaza je indicirana za primjenu kod odraslih za:

- Eradikacija *Helicobacteria pylori*, u kombinaciji sa dva antibiotika kod bolesnika sa peptičkim ulkusom ili gastritisom
- Ulkus želuca i dvanaesnika
- Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Nolpaza 20 mg:

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest.

Preporučena doza iznosi jednu gastrozistentnu tabletu Nolpaze 20 mg na dan. Otklanjanje simptoma se u pravilu postiže unutar 2-4 sedmice, dok je za liječenje popratnog ezofagitisa obično potrebno razdoblje od 4 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje će u pravilu biti ostvareno unutar slijedeće 4 sedmice. Kada se postigne ublaženje simptoma, ponovna pojava simptoma se može kontrolirati primjenom doze od 20 mg jednom dnevno, po potrebi. Prelazak na kontinuirano liječenje se može razmotriti u slučaju nemogućnosti održavanja zadovoljavajuće kontrole simptoma uz terapiju po potrebi.

Dugotrajno liječenje i prevencija relapsa refluksnog ezofagitisa

Kod dugotrajnog liječenja, preporučuje se doza održavanja od jedne gastrotolerantne tablete Nolpaze 20 mg na dan, što se može povećati do 40 mg pantoprazola na dan u slučaju pojave relapsa. U tom slučaju je dostupna Nolpaza od 40 mg. Nakon izlječenja relapsa, doza se može ponovno smanjiti na Nolpazu 20 mg.

Odrasli

Prevenција gastroduodenalnih ulkusa uzrokovanih uzimanjem neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova kod bolesnika koji su izloženi riziku, a imaju potrebu za trajnim liječenjem takvim lijekovima
Preporučena doza iznosi jednu gastrotolerantnu tabletu Nolpaze 20 mg na dan.

Preporučena doza Nolpaza 40 mg:

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji

Refluksni ezofagitis

Preporučena doza iznosi jednu tabletu Nolpaze 40 mg na dan. 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 sedmice. Ako to nije dovoljno, izlječenje će u pravilu biti postignuto unutar sljedeće 4 sedmice.

Odrasli

Eradikacija *Helicobacter pylori* u kombinaciji s dva odgovarajuća antibiotika

U bolesnika pozitivnim na *H. Pylori* s ulkusom na želucu i dvanaesniku, eradicacija mikroba treba se postići kombiniranom terapijom. Potrebno je razmotriti službene lokalne smjernice (npr. državne preporuke) vezano uz rezistenciju bakterija, odgovarajuću primjenu i propisivanje antibiotika. Ovisno o obrascu rezistencije, za eradicaciju *H. Pylori* mogu se preporučiti sljedeće kombinacije:

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

U kombiniranoj terapiji za eradicaciju infekcije s *H. pylori*, drugu tabletu Nolpaze 40 mg treba uzeti 1 sat prije večernjeg obroka. U pravilu, kombinirano liječenje treba provoditi 7 dana, uz mogućnost produženja narednih 7 dana, do najviše 2 sedmice. Ukoliko je potrebno zacjeljenje ulkusa, indicira se dodatno liječenje pantoprazolom, s rasporedom doziranja kao i kod liječenja ulkusa želuca ili dvanaesnika.

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

Liječenje ulkusa na želucu

Preporučena doza iznosi jednu tabletu Nolpaze 40 mg na dan. 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 sedmice. Ukoliko to nije dovoljno, izlječenje će u pravilu biti postignuto unutar sljedeće 4 sedmice.

Liječenje ulkusa na dvanaesniku

Preporučena doza iznosi jednu tabletu Nolpaze 40 mg na dan. 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 sedmice. Ukoliko liječenje u razdoblju od 2 sedmice nije dovoljno, u gotovo svim slučajevima izlječenje će biti postignuto unutar daljnje 2 sedmice.

Zollinger-Ellisonov sindrom i druga patološka hipersekretorna stanja

Kod dugotrajnog liječenja Zollinger-Ellisonovog sindroma i drugih patoloških hipersekretornih stanja bolesnici trebaju započeti liječenje sa dnevnom dozom od 80 mg (2 Nolpaza tablete 40 mg). Nakon toga, doziranje se može prema potrebi titirati prema gore ili dole, ravnajući se prema mjerenjima sekrecije želučane kiseline. Kod doza iznad 80 mg dnevno, ukupna količina lijeka se mora podijeliti i dati dva puta na dan. Privremeno povećanje doziranja iznad 160 mg pantoprazola je moguće, ali se ne smije primjenjivati duže nego što je neophodno radi primjerene kontrole kiseline.

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

Posebne skupine

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Dnevna doza od 20 mg pantoprazola se ne smije prekoračiti kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Pantoprazol se ne smije primjenjivati u kombiniranoj terapiji za eradikaciju *H. pylori* u bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom jetre s obzirom da trenutno nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti Nolpaze u kombinacijskoj terapiji za ove bolesnike (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Prilagodba doze kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna. 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.

Pedijatrička populacija

Pantoprazol se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 12 godina zbog ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Oralna primjena

Tablete se ne smiju žvakati ili drobiti. Tablete treba progutati cijele 1 sat prije obroka sa nekoliko vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje jetre

Kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre, u toku liječenja sa 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).

Istovremena primjena s NSAIL (nesteroidnim antinflatornim (protuupalnim) lijekovima)

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

Maligna bolest želuca

Simptomatska reakcija na pantoprazol može prikriti simptome maligniteta želuca i može odgoditi dijagnozu.

U prisutnosti bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (npr. znatnog nenamjernog gubitka tjelesne težine, opetovanog povraćanja, disfagije, hematemeze, anemije ili melene) te kada se sumnja na ili je prisutan ulkus želuca, potrebno je isključiti malignost jer liječenje pantoprazolom može ublažiti

simptome i odgoditi dijagnozu karcinoma.

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

Istovremena primjena sa inhibitorima HIV proteaze

Istovremena primjena inhibitora protonске pumpe sa inhibitorima HIV proteaze kao što je atazanavir se ne preporučuje jer apsorpcija inhibitora HIV proteaze zavisi od kiselosti želučane pH, zbog značajnog smanjenja njihove biorazpoložljivosti (vidjeti dio 4.5).

Uticaј na apsorpciju vitamina B₁₂

Pantoprazol kao i svi lijekovi koji onemogućuju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamina) zbog hipo- ili aklorhidrije. O tome treba voditi računa kod 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 kada liječenje traje duže od 1 godine, bolesnike treba redovito nadzirati.

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Liječenje Nolpazom može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su infekcije *Salmonellom* i *Campylobacterom* i *C. difficile*.

Hipomagnezemija

U rijetkim slučajevima prijavljena je teška hipomagnezemija u bolesnika koji su inhibitorima protonске pumpe kao što je pantoprazol bili liječeni kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije i/ili hipokalijemija (vidjeti dio 4.8). U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija (i hipomagnezemija povezana sa hipokalcemijom i/ili hipokalijemojom) se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonске pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonске pumpe ili za bolesnike koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonске pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

Prelomi kostiju

Inhibitori protonске 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 protonске pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Kombinirana terapija

U slučaju kombinirane terapije mora se proučiti Sažetke opisa svojstava lijekova koji se koriste u kombinaciji.

Teške kožne nuspojave (SCARs)

Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koje mogu biti opasne po život ili fatalne, prijavljene su u udruženju s pantoprazolom s nepoznatom učestalošću (vidjeti dio 4.8).

U vrijeme propisivanja, bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima i pratiti ih pažljivo za kožne reakcije. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, pantoprazol treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje.

Subakutni kožni erimatozni lupus (SCLE)

Inhiitori protonске пумпе повезани су са врло рјетким случајевима SCLE. Ако се појаве лезије, посебно на подручјима које изложеном сунцу и ако их прати аталгија, пацијент треба одмах потражити медицинску помоћ, а здравствени радник треба размотрити престанак Nolpaze. SCLE након претходног третмана инхибитором protonске пумпе може повећати ризик од SCLE са другим инхибиторима protonске пумпе.

Smetanje u laboratorijskim testovima

Povećana razina hromogranina A (CgA) može ometati istraživanje neuroendokrinih tumora. Da bise izbjegle ove smetnje, liječenje Nolpazom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina nisu vratile na referentni raspon nakon početnog mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prestanka liječenja inhibitorom protonске пумпе.

Nolpaza sadrži sorbitol. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi sa pH-zavisnom farmakinetikom apsorpcije

Zbog potpune i dugotrajne inhibicije sekrecije želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH, npr. neki azolni antifungici kao što je ketokonazol, itraconazol, posakonazol i drugi lijekovi poput erlotiniba.

Inhibitori HIV proteaze

Istovremena primjena inhibitora protonске пумпе са инхибиторима HIV протеазе као што је атазанавир се не препоручује јер апсорпција инхибитора HIV протеазе зависи од киселости жelučane pH, због значајног смањења њихове биорасположљивости (видјети тачку 4.4).

Ako se ocijeni da je kombinacija inhibitora HIV proteaze i inhibitora protonске пумпе неизбежна, препоручује се пажљиво клиничко праћење (нпр. оптерећење вирусом). Не треба се прекорачити дозу пантопразола од 20 мг дневно. Дозирање инхибитора HIV протеазе можда ће бити потребно прилагодити.

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)

Istovremena primjena pantoprazola s vafarinom ili fenprokumonom nije uticala na farmakokinetku varfarina, fenprokumona ili INR-a. Međutim, bilo je izvještaja o povećanom vremenu INR-a i protrombina kod pacijenata koji istodobno primaju PPI i varfarin ili fenprokumon. Povećanje INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do nenormalnog krvarenja, pa čak i smrti. Pacijente liječene pantoprazolom i vafarinom ili fenprokumonom можда ће требати надzirати због повећања INR-a i protrombinskog vremena.

Metotreksat

Istovremena primjena visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonске пумпе може довести до повећаног нивоа метотрексата код неких пацијената. Због тога када постоји потреба за примјеном високим дозам метотрексата, код нпр. канцера и псориазе, потребно је размотрити привремени прекид узимања пантопразола.

Друга испитивања интеракција

Pantoprazol se metabolizira u jetri pomoću enzimskog sistema citohroma P450. Glavni metabolički put je demetilacija putem CYP2C19, a други metabolički putevi укључују оксидацију помоћу CYP3A4.

Ispitivanja interakcija s lijekovima koji se такође metaboliрају овим putevima, као што су карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и орални контрацептив који садржи левоноргестрел и етинилестрадиол нису утврдили клинички значајне интеракције.

Interakcije pantoprazola s lijekovima, koji se metaboliрају путем истог ензимског система не могу бити искључене.

Rezultati iz raspona ispitivanja interakcija pokazuju da pantoprazol ne utječe na metabolizam djelatnih tvari koje se metaboliрају путем CYP1A2 (као што су кофеин, теofilin), CYP2C9 (као што су пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (као што је метопролол), CYP2E1 (као што је етанол) нити омета апсорпцију дигоксина повезану с p-гликопротеином.

Pored toga, nije bilo interakcija sa istovremeno primijenjenim antacidima.

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

Lijekovi koji inhibiraju ili induciraju CYP2C19:

Inhibitori CYP2C19, kao što je fluvoksamin, mogu povećati sistemsku izloženost pantoprazolu. Smanjivanje doze može se razmotriti za pacijente koji su dugoročno liječeni visokim dozama pantoprazola ili one s oštećenjem jetre.

Encimski induktori koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4, poput rifampicina i kantariona (*Hypericum perforatum*) mogu smanjiti koncentraciju PPI u plazmi koji se metaboliziraju putem ovih enzimskih sustava.

Interakcije lijek-laboratorijski testovi

Bilo je izvješća o lažno pozitivnim rezultatima u nekim testovima probira urina na tetrahidrokanabinol (THC) u bolesnika koji su primali pantoprazol. Treba razmotriti alternativnu potvrdnu metodu potvrditi pozitivne rezultate.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoće) pokazuje da nema malformativnih ili fetoneonatalnih toksičnosti Nolpaze.

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti tačku 5.3).

Kao mjera predostrožnosti poželjno je izbjegavati upotrebu Nolpaze za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pantoprazol izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju pantoprazola u majčino mlijeko, ali je izvješteno o izlučivanju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Stoga odluku o nastavku/prestanku dojenja ili nastavku/prestanku terapije Nolpazom treba donijeti uzevši u obzir koristi dojenja za dijete i koristi terapije Nolpazom za ženu.

Plodnost

Nije bilo dokaza o oslabljenoj plodnosti nakon primjene pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti tačku 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pantoprazol nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Mogu se pojaviti nuspojave na lijek kao što su omaglica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8). Ako se one pojave, bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima ili raditi na strojevima.

4.8. Neželjena dejstva

Može se očekivati da će se u približno 5 % bolesnika pojaviti nuspojave na lijek (eng. adverse drug reactions- ADR).

Donja tablica popisuje sve nuspojave zabilježene kod primjene pantoprazola, rangirane prema sljedećoj klasifikaciji učestalosti:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Za sve nuspojave zabilježene nakon stavljanja gotovog lijeka u promet, nije moguće primjenjivati nikakvu učestalost za nuspojave, stoga se one spominju s nepoznatom učestalošću.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave s pantoprazolom u kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja gotovog lijeka u promet

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nije poznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Agranulocitoza	Trombocitopenija; leukopenija; pancitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>			Preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok)		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			Hiperlipidemije i povišenje lipida (triglicerida, holesterola); promjene tjelesne težine		Hiponatremija; hipomagnezija (vidjeti dio 4.4); Hipokalcijemija ¹ ; Hipokalemija ¹
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Poremećaj i spavanja	Depresija (i sva pogoršanja)	Dezorijentiranost (i sva pogoršanja)	Halucinacije; smetenost (osobito u predisponiranih bolesnika kao i pogoršanje ovih simptoma u slučaju prethodne prisutnosti)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja; omaglica	Poremećaji okusa		Parastezija
<i>Poremećaji oka</i>			Poremećaji vida / zamagljen vid		
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Polipi fundularne žljezde	Proljev; mučnina / povraćanje; abdominalna distenzija i nadutost; zatvor; suhoća usta; bol i nelagoda u trbuhu			Mikroskopski kolitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		Povišenje jetrenih enzima (transaminaza, γ-GT)	Povišenje bilirubina		Hepatocelularno oštećenje; žutica; hepatocelularno zatajenje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip / egzantem / erupcije; svrbež	Urtikarija; angioedem		Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom (TEN); Reakcija na lijek povezana sa eozinofilijom i sistemskim

					simptomima (DRESS); multiformni eritem; fotoosjetljivost; subakutni kutani eritemski lupus (vidjeti dio 4.4);
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Prijelom kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4)	Artralgija; mijalgija		Mišićni spazam ²
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>					Tubulointersticijski nefritis (TIN) (sa mogućom progresijom do renalnog zatajenja)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		Astenija, umor i opća slabost	Povišenje tjelesne temperature; periferni edem		

1 Hipokalcemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4.)

2 Spazam mišića kao posljedica poremećaja elektrolita

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja kod ljudi nisu poznati. Primjenjivane su doze do 240 mg i.v. tokom 2 minute i bile su dobro tolerisane. S obzirom da se pantoprazol opsežno veže na proteine, ne dijalizira se odmah.

U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatske i suportivne terapije, ne mogu se preporučiti specifične terapije.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe, ATK kod: A02BC02.

Mehanizam djelovanja

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

Pantoprazol se transformira u svoj aktivni oblik u kiselim kanalčićima parijetalnih stanica gdje inhibira enzim H^+ , K^+ -ATPazu t.j. završni stepen stvaranja hloridne kiseline u želucu. Inhibicija je ovisna o dozi i utiče na bazalnu kao i na stimuliranu sekreciju kiseline. Kod većine bolesnika, simptomi se povlače unutar 2 sedmice. 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 ćelijskog receptora, lijek može uticati na sekreciju hloridne kiseline neovisno o stimulaciji drugim supstancama (acetilkolin, histamin, gastrin). Učinak je jednak kako kod oralne tako i kod intravenske primjene.

Farmakodinamski učinci

Vrijednosti gastrina natašte rastu za vrijeme liječenja pantoprazolom. Prilikom kratkotrajne primjene, one u većini slučajeva ne prelaze gornju granicu normale. Tokom dugotrajnog liječenja, vrijednosti gastrina se udvostručuju u većini slučajeva. Međutim, do izrazitog porasta dolazi samo u izoliranim 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 točku 5.3), može biti isključeno kod ljudi.

Utjecaj dugotrajnog liječenja pantoprazolom koje premašuje jednu godinu na endokrine pokazatelje štitnjače i enzime jetre, ne može se u potpunosti isključiti prema rezultatima ispitivanja na životinjama

Za vrijeme liječenja antisekretornim lijekovima, serumski gastrin povećava se kao odgovor na smanjenu lučenje kiseline. Također CgA raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povećana razina CgA ože ometati ispitivanja neuroendokrinih tumora. Dostupni objavljeni dokazi sugeriraju da inhibitori protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Ovo će omogućiti da se razine CgA koje bi se mogle lažno povisiti nakon tretmana PPI vrate na referentni raspon.

5.2.Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Pantoprazol se brzo apsorpira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi već nakon samo jedne oralne doze. Maksimalne koncentracije u serumu od 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ za Nolpazu 20 mg prosječno se postižu približno za 2,0 h-2,5 sata, a nakon primjene Nolpaze 40 mg 2-3 $\mu\text{g/ml}$ postiže se nakon 2,5 sata te ove vrijednosti ostaju konstantne nakon višestrukih primjena.

Farmakokinetika ne varira nakon jedne ili ponovljene primjene. U rasponu doze od 10 do 80 mg, kinetika pantoprazola u plazmi je linearna kako pri oralnoj tako i pri intravenskoj primjeni. Apsolutna bioraspoloživost iz tablete određena je u iznosu od oko 77 %. Istovremeno uzimanje hrane nije imalo uticaja na AUC, maksimalnu koncentraciju u serumu i time na bioraspoloživost. Istovremeno uzimanje hrane povećati će samo varijabilnost vremena odgođe.

Distribucija

Vežanje pantoprazola na serumske bjelančevine iznosi oko 98 %. Volumen distribucije je približno 0,15 l/kg

Biotransformacija

Lijek 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

Terminalno poluvrijeme eliminacije približno je 1 sat, a klirens je približno 0,1 l/h/kg. Bilo je nekoliko slučajeva ispitanika s odgođenom eliminacijom. Zbog specifičnog vežanja pantoprazola na protonske pumpe parijetalne stanice, poluvrijeme eliminacije nije uzajamno povezano s mnogo duljim trajanjem djelovanja (inhibicijom lučenja kiseline).

Eliminacija bubrezima predstavlja glavni put izlučivanja (oko 80 %) metabolita pantoprazola, dok se ostatak izlučuje stolicom. Glavni metabolit u serumu i u urinu je desmetilpantoprazol koji je konjugiran sa sulfatom. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije znatno duže od onog kod pantoprazola.

Posebne skupine

Slabi metabolizatori

Približno 3% europske populacije nema funkcionalan CYP2C19 enzim i nazivamo ih slabi metabolizatori. U ovih pojedinaca metabolizam pantoprazola se vjerojatno uglavnom katalizira putem CYP3A4. Nakon primjene pojedinačne doze 40 mg pantoprazola, prosječno područje ispod krivulje koncentracije u plazmi-vremena bilo je približno 6 puta veće u slabih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (opsežni metabolizatori). Srednja vršna koncentracija u plazmi povećala se za približno 60%. Ova otkrića nemaju nikakvih implikacija na doziranje pantoprazola.

Oštećenje bubrega

Smajenje doze nije potrebno kod primjene pantoprazola u bolesnika s ograničenom funkcijom bubrega (uključujući bolesnike na dijalizi). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Dijalizirati se mogu samo vrlo male količine pantoprazola. Iako glavni metabolit ima umjereno odgođeno poluvrijeme (2–3h), ekskrecija je još uvijek brza i zbog toga ne dolazi do akumulacije.

Oštećenje jetre

Iako su se u bolesnika s cirozom jetre (klase A i B prema *Childu*) vrijednosti poluvremena eliminacije produžile na 3 do 6 h za Nolpazu 20 mg i 7 do 9 sati za Nolpazu 40 mg, a AUC vrijednosti se povisile za faktor 3-5 za Nolpazu 20 mg i od 5 do 7 za Nolpazu 40 mg, maksimalna koncentracija u serumu neznatno se povećava za faktor od 1,3 za Nolpazu 20 mg i za faktor od 1,5 za Nolpazu 40 mg u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Starije osobe

Lagano povećanje AUC i C_{max} kod starijih zdravih ispitanika u poređenju sa mladima nije klinički značajno.

Djeca

Nakon oralnog uzimanja jedne doze 20 ili 40 mg pantoprazola u djece od 5 do 16 godina starosti, vrijednosti AUC i C_{max} su bili kao i kod odraslih.

Nakon jedne i.v. doze od 0,8 ili 1,6 mg/kg pantoprazola u djece od 2 do 16 godina starosti, nije bilo značajne veze između klirensa pantoprazola i dobi/težine djece. AUC i volumen distribucije su bili kao i kod odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju posebne opasnosti po ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti i genotoksičnosti nakon ponovljene doze.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora pronađene su neuroendokrine neoplazme. Pored toga, u predželucu štakora pronađeni su papilomi skvamoznih stanica. Pažljivo je proučen mehanizam koji je pomoću supstituiranih benzimidazola doveo do stvaranja gastričnih karcinoida te je donesen zaključak 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.

Neznatno 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-postnatalnoj reprodukcijskoj studiji štakora osmišljenoj za procjenu razvoja kostiju, znakovi toksičnosti za potomstvo (smrtnost, niža srednja tjelesna težina, niži srednji dobitak tjelesne težine i smanjeni rast kostiju) uočeni su pri izloženosti (C_{max}) približno 2 puta većoj od kliničke izloženosti ljudi.

Do kraja faze oporavka, parametri kostiju bili su slični u svim skupinama, a tjelesne težine također su bile u trendu reverzibilnosti nakon razdoblja oporavka bez lijekova. Povećana smrtnost zabilježena je samo kod mladunaca štakora prije odbića (do 21 dan starosti) za koje se procjenjuje da odgovaraju dojenčadi do 2 godine. Relevantnost ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije jasna. Prethodno peri-postnatalno istraživanje na štakorima pri nešto nižim dozama nije pronašlo štetne učinke pri dozi od 3 mg/kg u usporedbi s niskom dozom od 5 mg/kg u ovoj studiji.

Istraživanjima nisu otkriveni dokazi o smanjenju plodnosti ili teratogenim učincima.

U štakora je istraženo prodiranje 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 supstanci

Jezgra:

Manitol

Krospovidon

Natrijev karbonat

Sorbitol

Kalcijev stearat

Ovojnica:

Hipromeloza

Povidon

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Propilenglikol

Metakrilatna kiselina - etilakrilat kopolimer (1:1), 30-postotna raspršina

Natrijev laurilsulfat

Polisorbat 80

Makrogol 6000

Talk

6.2.Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3.Rok upotrebe

5 godina.

6.4.Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5.Priroda i sadržaj pakovanja

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14 gastrozistentnih tableta (1 blister po 14 tableta).

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 gastrozistentnih tableta (2 blistera po 14 tableta).

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 gastrozistentnih tableta (2 blistera po 15 tableta).

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

Nolpaza gastrozistentna tableta 20 mg:

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str.5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Nolpaza gastrorezistentne tablete 40 mg:

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Nolpaza, gastrorezistentna tableta, 14 x 20 mg: 04-07.3-2-13353/24 od 26.09.2025.

Nolpaza, gastrorezistentna tableta, 28 x 20 mg: 04-07.3-2-13354/24 od 26.09.2025.

Nolpaza, gastrorezistentna tableta, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-13355/24 od 26.09.2025.

Nolpaza, gastrorezistentna tableta, 14 x 40 mg: 04-07.3-2-13356/24 od 26.09.2025.

Nolpaza, gastrorezistentna tableta, 28 x 40 mg: 04-07.3-2-13357/24 od 26.09.2025.

Nolpaza, gastrorezistentna tableta, 30 x 40 mg: 04-07.3-2-13358/24 od 26.09.2025.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26.09.2025.