# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

## 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA
NOLPAZA CONTROL 20 mg gastrorezistentna tableta
pantoprazol

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA
Svaka gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg pantoprazola u obliku pantoprazolnatrij seskvihidrata
Pomoćna supstanca:
- sorbitol (E420): 18 mg/tableti

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK
Gastrorezistentna tableta.
Gastrorezistentne tablete su svijetlosmeđe-žute boje, ovalne, lagano obostrano izbočene.

## 4. KLINIČKI PODACI
### 4.1. Terapijske indikacije
Nolpaza control je indicirana za kratkotrajno liječenje simptoma refluksa (npr. žgaravica, regurgitacija kiseline) u odraslih osoba.

### 4.2. Doziranje i način primjene
Doziranje
Preporučena doza je 20 mg pantoprazola (jedna tableta) na dan.

Možda će biti potrebno uzimanje tableta 2 – 3 uzastopna dana da bi se postiglo poboljšanja simptoma. Kad se simptomi potpuno povuku, liječenje treba prekinuti. Liječenje ne smije trajati dulje od 4 sedmice bez savjeta ljekara.

Ukoliko se simptomi ne povuku nakon 2 sedmice kontinuiranog liječenja, bolesnika treba uputiti da potraži savjet ljekara.

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

*Pedijatrijska populacija*
Nolpaza control se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene
Nolpaza control 20 mg gastrorezistentne tablete se ne smiju žvakati ili drobiti već ih treba progutati cijele s tekućinom prije obroka.

### 4.3. Kontraindikacije
Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu (pogledati odjeljak 6.1).
Istovremena primjena s atazanavirom (pogledati odjeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena pantoprazola i inhibitora proteaze HIV-a čija apsorpcija ovisi o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (pogledati odjeljak 6.1)

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi
Bolesnike treba uputiti da potraže savjet ljekara:
- Ako nenamjerno gube na tjelesnoj težini, imaju anemiju, gastrointestinalno krvarenje, disfagiju, uporno povraćaju ili povraćaju krv jer može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu teške bolesti. U takvim slučajevima treba isključiti malignu bolest.
- Ako imaju želučani ulkus ili kururški zahvat na gastrointestinalnom traktu u anamnezi.
- Ako se 4 sedmica ili dulje kontinuirano simptomatski liječe zbog probavnih smetnji ili žgaravice.
- Ako imaju žuticu, oštećenje funkcije jetre ili bolest jetre.
- Ako imaju neku drugu ozbiljnu bolest koja utječe na opće dobro stanje.



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

- Ako su stariji od 55 godina s novim ili nedavno promijenjene simptome.

Bolesnici s dugotrajnim opetovanim simptomima indigestije ili žgaravice moraju redovito posjećivati ljekara. Osobito bolesnici stariji od 55 godina koji svakodnevno uzimaju lijekove za probavne smetnje ili žgaravicu nabavljene bez recepta, moraju o tome obavijestiti farmaceuta ili ljekara.

Bolesnici ne smiju istovremeno uzimati neki drugi inhibitor protonske pumpe ili $H_2$ antagonist.

Ako su naručeni na endoskopiju ili urea izdisajni test, pacijenti se prije uzimanja ovog lijeka moraju posavjetovati s ljekarom.

Bolesnike treba upozoriti da tablete nisu namijenjene za trenutno olakšanje. Iako bolesnici mogu osjetiti poboljšanje simptoma već nakon prvog dana liječenja pantoprazolom, ponekad može biti potrebno uzimati ga tokom 7 dana za potpunu kontrolu žgaravice. Bolesnici ne smiju uzimati pantoprazol kao preventivni lijek.

*Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama*
Smanjena želučana kiselost zbog bilo kojeg razloga, uključujući inhibitore protonske pumpe, povećavaju broj bakterija u želucu koje su normalno prisutne u gastrointestinalnom traktu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost dovodi do blago povećanog rizika gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama kao što su *Salmonella, Campylobacter ili Clostridium difficile.*

Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira i inhibitora protonske pumpe (pogledati odjeljak 4.5). Ako se procjeni da je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se brižan klinički nadzor u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza pantoprazola od 20 mg na dan.

*Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE)*
Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ukoliko se pojave lezije, osobito na područjima kože koja su izložena suncu i ako su praćene artralgijom, bolesnik mora odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja Nolpazom control.
SCLE nakon prethodnog liječenja inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE-a kod liječenja drugim inhibitorima protonske pumpe.

*Interferencija s laboratorijskim testovima*
Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama na neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Nolpazom control treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (pogledati odjeljak 5.1). Ako se nakon početnog mjerenja, razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Ovaj lijek je namijenjen samo za kratkotrajnu primjenu (do 4 tjedna) (pogledajte odjeljak 4.2).
Bolesnike treba upozoriti na dodatne rizike dugotrajne primjene lijekova i naglasiti neophodnost propisivanja i redovitog nadzora.
Sljedeći dodatni rizici smatraju se relevantnim kod dugotrajne primjene:

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12
Kao i svi lijekovi koji blokiraju kiselinu, pantoprazol može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama ili rizičnim faktorima za smanjenu apsorpciju vitamina B12 kod dugotrajnog liječenja odnosno ako su uočeni dotični klinički simptomi.

Prijelom kosti
Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i dulje razdoblje (>1 godina), mogu umjereno povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice, osobito kod starijih osoba ili u prisustvu drugih poznatih rizičnih faktora. Opservacijska ispitivanja pokazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati upukni rizik od prijeloma za 10 – 40%. Neka od ovih povećanja mogu nastati zbog drugih rizičnih faktora. Bolesnici koji su rizični zbog osteoporoze moraju primati skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati odgovarajući unos vitamina D i kalcija.

Hipomagnezemija


Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

Prijavljena je teška hipomagnezemija kod bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe (PPI) kao što je pantoprazol kroz najmanje tri mjeseca i u većini slučajeva kroz jednu godinu. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanus, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija koje mogu nastupiti neprimjetno te se mogu previdjeti. Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija se popravlja nakon nadomještanja magnezija i prekida primjene PPI.

Za bolesnike kod kojih se očekuje dugotrajno liječenje ili koji uzimaju inhibitor protonske pumpe (PPI) s digoksinom ili lijekove koji mogu prouzročiti hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti mjerenje razine magneziija prije uvođenja terapije inhibitorima protonske pumpe i periodično tokom liječenja.

*Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*
Nolpaza control sadržava sorbitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

## 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj pantoprazola na apsorpciju drugih lijekova
Zbog izrazitog i dugotrajnog inhibitornog učinka na sekreciju želučane kiseline, pantoprazol može smanjiti apsorpciju lijekova čija bioraspoloživost ovisi od pH želučanog soka, npr. nekih azolnih antifungika kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i drugi lijek kao erlotinib.

Inhibitori HIV proteaze
Kontraindicirana je istovremena primjena pantoprazola s inhibitorima proteaze HIV-a čija apsorpcija ovisi o kiselom intragastričnom pH kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajne redukcije njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.3).

Kumarinski antikoagulansi (fenprokumon ili varfarin)
Iako nisu uočene interakcije tokom istovremene primjene fenprokumona ili varfarina u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima, nekoliko izoliranih slučajeva promjene Međunarodnog normaliziranog omjera (INR) prijavljeno je tokom istovremenog liječenja u postmarketinškom razdoblju. Zbog toga se kod pacijenata koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. fenprokumonom ili varfarinom) preporučuje praćenje protrombinskog vremena/INR nakon uvođenja, prekida ili tokom neredovite primjene pantoprazola.

Metotreksat
Kod istovremene primjene visokih doza metotreksata (npr. 300 mg) i inhibitora protonske pumpe prijavljeno je povišenje razine metotreksata kod nekih pacijenata. Zato je u okolnostima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, npr. kod raka i psorijaze potrebno razmotriti privremeni prekid primjene pantoprazola.

Ostala ispitivanja interakcija
Pantoprazol se ekstenzivno metabolizira u jetri preko citokrom P450 enzimatskog sustava. Glavni metabolički put jest demetilacija pomoću CYP2C19, a ostali metabolički putovi uključuju oksidaciju pomoću CYP3A4.

Ispitivanja interakcije s karbamazepinom, kofeinom, diazepamom, diklofenakom, digoksinom, etanolom, glibenklamidom, metoprololom, naproksenom, nifedipinom, fenitoinom, piroksikamom, teofilinom i oralnim kontraceptivima koji sadržavaju levonorgestrel i etinil estradiol ne ukazuju na klinički značajne interakcije. Ipak se ne mogu isključiti interakcije pantoprazola s drugim tvarima koje se metaboliziraju istim enzimatskim sustavom.
Nema interakcija s istovremeno primijenjenim antacidima.

## 4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni pantoprazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Neklinička ispitivanja nisu otkrila narušenu plodnost ili teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Pantoprazol se ne smije uzimati tokom trudnoće.

Dojenje



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

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

Plodnost
Nema dokaza za oštećenu plodnost nakon davanja pantoprazola u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

## 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nolpaza control ne utječe ili ima tek neznatni utjecaj na sposobnost za upravljanje motornim vozilima i korištenje mašina.
Ipak može doći do nuspojava kao što su omaglica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do nuspojava, bolesnik ne smije voziti motorna vozila ili koristiti mašine.

## 4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Približno 5% bolesnika može očekivati da će doći do nuspojava. Najčešće prijavljene nuspojave su proljev i glavobolja, a obje se javljaju u približno 1% bolesnika.

Tablično navedene nuspojave
Sljedeće nuspojave prijavljene su kod liječenja pantoprazolom.

Unutar sljedeće tablice nuspojave su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji učestalosti:

Vrlo česte (≥1/10); česte (≥1/100 do <1/10); manje česte (≥1/1000 do <1/100); rijetke (≥1/10000 do <1/1000); vrlo rijetke (<1/10 000), nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su prikazane u nizu prema padajućoj ozbiljnosti.

*Tablica 1: Nuspojave kod pantoprazola u kliničkim ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište*

| Učestalost<br><br>Organski sistem | Često | Manje česte | Rijetke | Vrlo rijetke | Nepoznata učestalost |
|---|---|---|---|---|---|
| **Poremećaji krvi i limfnog sistema** | | | agranulocitoza | trombocitopenija; leukopenija, pancitopenija | |
| **Poremećaji imunološkog sistema** | | | preosjetljivost (uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok) | | |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | | | hiperlipidemija i povišenje razine lipida (triglicerida, holesterola); promjene u tjelesnoj težini | | hiponatremija hipomagnezemija hipokalcemija povezana s hipomagnezemijom; hipokalemija |
| **Psihijatrijski poremećaji** | | poremećaji spavanja | depresija (i pogoršanja iste) | dezorijentacija (i pogoršanje iste) | halucinacija; smetenost (osobito u predisponiranih bolesnika, kao i pogoršanje tih simptoma ako su već bili prisutni) |
| **Poremećaji nervnog sistema** | | glavobolja; omaglica | poremećaji okusa | | parestezija |



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Poremećaji oka** | | | poremećaji vida/zamućen vid | | |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | polipi fundusnih žlijezda (benigni) | proljev; mučnina povraćanje; abdominalna distenzija i nadimanje; konstipacija; suha usta; bol i nelagoda u abdomenu | | | mikroskopski kolitis |
| **Poremećaji jetre i žuči** | | povišenje razine jetrenih enzima (transaminaze, γ-GT) | povišenje razine bilirubina | | hepatocelular no oštećenje; žutica; hepatocelular no zatajenje |
| **Poremećaji kože i supkutanog tkiva** | | osip/ egzantem/ erupcije; pruritus | urtikarija; angioedem | | Stevens-Johnsonov sindrom; Lyellov sindrom, erythema multiforme, fotosenzitivnost;<br><br>subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4). |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva** | | Prijelom zapešća, kuka i kralježnice | artralgija; mijalgija | | Mišićni spazam kao posljedica poremećaja elektrolita |
| **Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema** | | | | | intersticijski nefritis (s mogućim napredovanjem do bubrežnog zatajenja) |
| **Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki** | | | ginekomastija | | |
| **Opšti poremećaji i promjene na mjestu primjene** | | astenija, umor i malaksalost | povišenje tjelesne temperature; periferni edem | | |

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjna dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/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 našoj 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 Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu:ndl@almbih.gov.ba)



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

## 4.9. Predoziranje

Simptomi

Nisu poznati simptomi predoziranja kod muškaraca.
Doze do 240 mg davane intravenozno tokom 2 minute dobro su se podnosile.

Postupanje

Budući da se pantoprazol opsežno veže na proteine, ne dijalizira se lako.
U slučaju predoziranja s kliničkim znakovima intoksikacije, osim simptomatskog i suportivnog liječenja ne postoje posebne terapeutske preporuke.

# 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

## 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori protonske pumpe
ATC kod: A02BC02.

Mehanizam djelovanja

Pantoprazol je supstituirani benzimidazol koji inhibira sekreciju klorovodične kiseline u želucu pomoću specifične blokade protonskih pumpi parijetalnih stanica.

Pantoprazol prelazi u svoj aktivni oblik, ciklički sulfenamid u kiselom ambijentu parijetalnih stanica gdje inhibira enzim H+/K+-ATP-azu, tj. završni stadij proizvodnje klorovodične kiseline u želucu.

Inhibicija je ovisna o dozi i djeluje kako na bazalnu tako i na stimuliranu sekreciju kiseline. U većine bolesnika se oslobađanje simptoma žgaravice i refluksa kiseline postiže unutar 1 sedmice. Pantoprazol smanjuje kiselost u želucu i proporcionalno redukciji aciditeta povećava razinu gastrina. Povećanje razine gastrina je reverzibilno. Budući da se pantoprazol veže na enzim distalno od razine staničnih receptora, na lučenje klorovodične kiseline može utjecati neovisno o stimulaciji drugim tvarima (acetilkolin, histamin, gastrin). Učinak je identičan, bez obzira daje li se aktivna tvar oralni ili intravenozno.

Vrijednosti gastrina natašte povećavaju se pri liječenju pantoprazolom. Kod kratkotrajne primjene u većini slučajeva ne premašuje gornju granicu normalne vrijednosti. Tokom dugotrajnog liječenja, razine gastrina se u većini slučajeva podvostručuju. Do pretjeranog povećanja, međutim, dolazi samo u izoliranim slučajevima. Kao rezultat, blago do umjereno povećanje broja specifičnih endokrinih (ECL) stanica u želucu zabilježeno je u neznatnom broju slučajeva tokom dugotrajnog liječenja (jednostavna do adenomatoidna hiperplazija). Međutim, sukladno dosada provedenim ispitivanjima, stvaranje prekursora karcinoida (atipična hiperplazija) ili želučani karcinoidi nađeni u pokusima na životinjama (vidjeti dio 5.3) nisu zapaženi u ljudi.

Klinička djelotvornost

Retrospektivnom analizom 17 ispitivanja na 5960 bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB) koji su liječeni pantoprazolom kao monoterapijom, simptomi povezani s refluksom kiseline npr. žgaravica i regurgitacija kiseline evaluirani su u skladu sa standardiziranom metodologijom. Izabrana ispitivanja morala su imati najmanje jedan simptom refluksa kiseline nakon 2 sedmice Dijagnoza GERB-a u tim ispitivanjima temeljila se na endoskopskom određivanju, s izuzetkom jednog ispitivanja u kojem se uključivanje bolesnika temeljilo samo na simptomatologiji.

U tim ispitivanjima, postotak bolesnika u kojih je došlo do potpunog povlačenja žgaravice nakon 7 dana bio je između 54,0% i 80,6% u skupini koja je primala pantoprazol. Nakon 14 do 28 dana, potpuno povlačenje simptoma žgaravice nastupilo je u 62,9% do 88,6% odnosno 68,1% do 92,3% bolesnika.

Za potpuni nestanak regurgitacije kiseline, zabilježeni su slični rezultati kao kod žgaravice. Nakon 7 dana, postotak bolesnika u kojih je došlo do potpunog povlačenja regurgitacije kiseline iznosio je između 61,5% i 84,4%, nakon 14 dana između 67,7% i 90,4% te nakon 28 dana između 75,2% i 94,5%.

Tokom liječenja lijekovima koji sprečavaju sekreciju, serumski gastrin se povećava kao odgovor na smanjeno izlučivanje kiseline. CgA se također povećava zbog smanjene želučane kiselosti. Povećana razina CgA može interferirati s pretragama na neuroendokrine tumore.



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

Dostupni publicirani dokazi pokazuju da inhibitore protonske pumpe treba ukinuti 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 (PPI) vrate unutar referentnih vrijednosti.

Pantoprazol se dosljedno dokazao kao superioran placebu i H2RA te neinferioran u odnosu na druge inhibitore protonske pumpe (PPI). Stope povlačenja simptoma refluksa kiseline u velikoj mjeri su ovisile o početnom stadiju GERB-a.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetičke vrijednosti se ne mijenjaju nakon jednokratne ili ponovljene primjene. U rasponu doza od 10 do 80 mg, kinetičke vrijednosti pantoprazola u plazmi su linearne, kako nakon oralne tako i nakon intravenske primjene.

Apsorpcija
Pantoprazol se potpuno i brzo apsorbira nakon oralne primjene. Zabilježena apsolutna bioraspoloživost iz tablete iznosi približno 77%. U prosjeku, za oko 2,0 h – 2,5 h nakon primjene ($t_{max}$) jednokratne oralne doze od 20 mg, postižu se maksimalne serumske koncentracije ($C_{max}$) od približno 1 – 1,5 µg/ml i te vrijednosti ostaju nepromijenjene nakon višestrukog davanja. Istovremeno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost (AUC ili $C_{max}$), međutim povećava varijabilnost lag-vremena ($t_{lag}$).

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

Biotransformacija
Pantoprazol se gotovo isključivo metabolizira u jetri.

Eliminacija
Klirens je oko 0,1 l/h/kg, a terminalno poluvrijeme ($t_{1/2}$) oko 1 h. Zabilježeno je nekoliko slučajeva s odgođenom eliminacijom. Zbog specifičnog vezanja pantoprazola na protonske pumpe unutar parijetalnih stanica, poluvrijeme eliminacije ne korelira s mnogo dužim trajanjem djelovanja (inhibicija izlučivanja kiseline).
Eliminacija preko bubrega predstavlja glavni put izlučivanja (oko 80%) metabolita pantoprazola, a ostatak se izlučuje stolicom. Glavni metabolit u serumu i u mokraći je desmetilpantoprazol, koji je konjugiran u obliku sulfata. Poluvrijeme glavnog metabolita (oko 1,5 h) nije mnogo duže od poluvremena pantoprazola.

Posebne populacije
*Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se smanjivanje doze kad se pantoprazol daje bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom (uključujući bolesnike na dijalizi koja uklanja samo neznatne količine pantoprazola). Kao i kod zdravih ispitanika, poluvrijeme pantoprazola je kratko. Iako glavni metabolit ima dugo poluvrijeme (2 – 3 h), izlučivanje je i dalje brzo te ne dolazi do akumulacije.

*Oštećenje funkcije jetre*
Nakon primjene pantoprazola bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadiji A,B iC), vrijednosti poluvremena se povećavaju na između 3 i 7 h, a AUC vrijednosti se povećavaju za faktor 3 – 6, dok Cmax raste samo blago za faktor 1,3 u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

*Starije osobe*
Lagano povećanje AUC i $C_{max}$ u starijih dobrovoljaca u komparaciji s mlađim ispitanicima nije bilo klinički značajno.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na uobičajenim ispitivanjima farmakološke sigurnosti, toksičnosti i genotoksičnosti ponovljene doze, ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.
U 2-godišnjim ispitivanjima karcinogenosti kod štakora, nađene su neuroendokrine neoplazme. Također su u jednom ispitivanju otkriveni papilomi skvamoznih stanica u predželucu štakora. Mehanizam kojim supstituirani benzimidazoli vode do formiranja želučanih karcinoida pažljivo je istražen i došlo se do zaključka da se radi o sekundarnoj reakciji na masivno povećanje razine gastrina u serumu koje se pojavljuje kod štakora tokom hronične primjene visokih doza.



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

U 2-godišnjem ispitivanju na glodavcima zabilježen je povećan broj tumora jetre u štakora (u samo jednom ispitivanju) i u ženki miševa, što je protumačeno kao posljedica visoke stope metabolizma pantoprazola u jetri.

U jednom 2-godišnjem ispitivanju primijećen je lagani porast neoplastičnih promjena na štitnoj žlijezdi u skupini štakora koja je primala najviše doze (200 mg/kg). Pojava tih neoplazmi je povezana s promjenama koje izaziva pantoprazol u razgradnji tiroksina u jetri. Budući da je terapijska doza za čovjeka niska, ne očekuju se nuspojave na štitnjači.

U ispitivanjima na životinjama (štakori) 5 mg/kg bila je najviša doza koja ne uzrokuje embriotoksičnost ( NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)). Ispitivanjima nije dokazana narušena plodnost ili teratogeni učinci. Kod štakora je istraživana penetracija kroz placentu te je nađeno da se povećava s napredovanjem gestacije. Zbog toga je u fetusu povećana koncentracija pantoprazola neposredno prije rođenja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

*Jezgra:*
manitol
krospovidon
natrijev karbonat
sorbitol (E420)
kalcijev stearat

*Ovojnica:*
hipromeloza
povidon
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
propilenglikol
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1
natrijev laurilsulfat
polisorbat 80
makrogol 6000
talk

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok trajanja

5 godina

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju, na temperaturi do 30 °C, zaštićeno od vlage.

### 6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 7 gastrorezistentnih tableta (1 blister po 7 tableta), u kutiji.
Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14 gastrorezistentnih tableta (2 blistera po 7 tableta), u kutiji.

### 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 bez ljekarskog recepta.

## 7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.

(mjesto proizvodnje)
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
Nolpaza Control 20 mg, x7: 04-07.3-2-12620/19 od 27.08.2020.
Nolpaza Control 20 mg, x14: 04-07.3-2-12619/19 od 27.08.2020.



Odobreno
ALMBIH
27.8.2020.