

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza 40 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg pantoprasooli (pantoprasoolnaatriumiseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 36 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Pruunikaskollane, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

- Refluksösofagiit.

Täiskasvanud

- *Helicobacter pylori (H. pylori)* eradikatsioon kombineerituna sobiva antibiootikumraviga, patsientidel, kellel on *H. pylori* ga seotud haavandid.
- Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand.
- Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Refluksösofagiit

Üks tablett Nolpaza't ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Nolpaza tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Refluksösofagiidi korral piisab tavaliselt 4-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine tavaliselt järgneva 4 nädala jooksul.

Täiskasvanud

H. pylori eradikatsioon koos kahe sobiva antibiootikumiga

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi korral, mille puhul on kindlaks tehtud *H. pylori* infektsioon, tuleb mikroorganismi hävitamiseks kasutada kombineeritud ravi. Mikroobide resistentsuse ning antibakteriaalsete ainete kasutamise ja väljakirjutamise osas tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest juhistest (nt riiklikud ravijuhised). Sõltuvalt individuaalsest ravimresistentsusest võib *H. pylori*

hävitamiseks kasutada järgnevaid raviskeeme:

- a) Üks Nolpaza tablett 2 korda ööpäevas
+ 1000 mg amoksitsilliini 2 korda ööpäevas
+ 500 mg klaritromütsiini 2 korda ööpäevas
- b) Üks Nolpaza tablett 2 korda ööpäevas
+ 400...500 mg metronidasooli (või 500 mg tinidasooli) 2 korda ööpäevas
+ 250...500 mg klaritromütsiini 2 korda ööpäevas
- c) Üks Nolpaza tablett 2 korda ööpäevas
+ 1000 mg amoksitsilliini 2 korda ööpäevas
+ 400...500 mg metronidasooli (või 500 mg tinidasooli) 2 korda ööpäevas

Kombineeritud ravi korral *H. pylori* hävitamiseks võetakse teine Nolpaza tablett 1 tund enne õhtusööki. Tavaliselt on kombineeritud ravi kestuseks 7 päeva ning vajadusel võib seda pikendada täiendavalt 7 päevaks, et ravi kogukestuseks on kuni kaks nädalat. Kui haavandi paranemise saavutamiseks on vaja jätkata ravi pantoprasooliga, siis tuleb annuse valikul juhinduda mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi raviks soovitatavatest annustest.

Kui kombineeritud ravi ei ole vajalik, nt patsiendi *H. pylori* test on negatiivne, siis kehtivad Nolpaza monoterapia korral järgmised juhised:

Maohaavandi ravi

Üks Nolpaza tablett ööpäevas. Üksikujuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Nolpaza tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Maohaavandi korral piisab tavaliselt 4-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine tavaliselt veel pärast 4-nädalast ravi.

Kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Üks Nolpaza tablett ööpäevas. Üksikujuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Nolpaza tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Kaksteistsõrmikuhaavandi korral piisab tavaliselt 2-nädalasest ravist. Kui 2-nädalane ravi ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine tavaliselt veel pärast 2-nädalast ravi.

Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe patoloogilise hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajaliseks raviks peaksid patsiendid alustama ravi annusega 80 mg ööpäevas (kaks Nolpaza 40 mg tabletti). Seejärel võib maohappe sekretsiooni mõõtmistulemuste alusel annust titreerida üles või alla vastavalt vajadusele. 80 mg ööpäevas ületavate annuste korral peab annuse jagama kaheks ning manustama kahe üksikannusena. Ajutiselt võib annuse suurendada kuni 160 mg pantoprasoolini ööpäevas, kuid seda ei tohi teha kauem kui adekvaatseks happesekretsiooni kontrolliks vaja on. Ravi kestvus Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe patoloogilise hüpersekretsiooniga seotud seisundite korral ei ole piiratud ning seda peab kohandama vastavalt kliinilistele vajadustele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ületada annust 20 mg pantoprasooli ööpäevas (1 pantoprasool 20 mg tablett). Nolpaza tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooni kombineeritud raviks patsientidel, kellel esineb mõõdukas kuni raske maksafunktsiooni häire, kuna käesoleval hetkel puuduvad kliinilised andmed Nolpaza kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta kombineeritud ravis nendel patsientidel (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Nolpaza tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooni kombineeritud raviks patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni häire, kuna käesoleval hetkel puuduvad kliinilised andmed Nolpaza kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta kombineeritud ravis nendel patsientidel.

Lapsed

Alla 12-aastased lapsed

Ohutus- ja efektiivsusandmete vähesuse tõttu selles vanusegrupis ei soovitata Nolpaza tablette alla 12-aastastel lastel kasutada.

Manustamisviis

Tablette ei tohi närida ega purustada ning need tuleb sisse võtta tervelt koos veega 1 tund enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide, sorbitooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi ajal pantoprasooliga regulaarselt kontrollida maksaensüümide aktiivsust, seda eriti pikaajalise ravi korral. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu korral tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Kombineeritud ravi

Kombineeritud ravi korral tuleb järgida samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatide omaduste kokkuvõtetes sisalduvat informatsiooni.

Seedetrakti pahaloomuline haigus

Sümptomaatiline vastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hilinemist. Mistahes alarmeerivate sümptomite (nt märkimisväärne planeerimata kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) või maohaavandi või selle kahtluse esinemisel tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus. Kui sümptomid püsivad vaatamata adekvaatsele ravile, tuleb kaaluda täiendavate uuringute vajadust.

Samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega

Pantoprasooli samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega, mille imendumine on sõltuv maosisese pH happelisusest, nagu näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Mõju B₁₂-vitamiini imendumisele

Zollingeri-Ellissoni sündroomiga ja teiste maohappe patoloogilise hüpersekretsiooniga seotud seisunditega patsientidel, kus on vajalik pikaajaline ravi, võib pantoprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist, tingituna hüpo- või aklorhüüdiast. Seda tuleb arvestada patsientidel, kelle organismis B₁₂-vitamiini varud on vähenenud või kellel on riskifaktorid B₁₂-vitamiini imendumise vähenemiseks pikaajalise ravi korral või kellel esinevad vastavad kliinilised sümptomid.

Pikaaegne ravi

Pikaajalise ravi korral, eriti juhul kui raviperiood ületab ühte aastat, peavad patsiendid olema regulaarse järelevalve all.

Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid

Ravi Nolpaza'ga võib veidi suurendada bakterite (nagu *Salmonella*, *Campylobacter* ja *C.difficile*) poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

Hüpomagneseemia

Patsientidel, kes on saanud ravi prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d), nagu pantoprasool, vähemalt kolm kuud ja enamikul juhtudel aasta, on harva täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Võivad esineda tõsised hüpomagneseemia ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata hiilivalt ja tähelepanuta jääda. Hüpomagneseemia võib põhjustada hüpokaltseemiat ja/või hüpokaleemiat (vt lõik 4.8). Pärast magneesiumi asendamist ja PPI ravi lõpetamist hüpomagneseemia (ja hüpomagneseemiaga seotud hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia) nähud enamikul patsientidel paranesid.

Patsientidel, kes eeldatavasti vajavad pikaajalist ravi või kes võtavad PPI-sid koos digoksiiniga või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nagu diureetikumid), peaksid meditsiinitöötajad kaaluma magneesiumi taseme mõõtmist enne PPI ravi alustamist ja perioodiliselt ravi kestel.

Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pikema perioodi jooksul (>1 aasta), võivad vähesel määral tõsta riski puusa, randme ja lülisamba murdude tekkeks, peamiselt eakatel või teiste teadaolevate riskifaktorite olemasolul. Vaatlusuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist riski luumurdude tekkeks 10...40%. Osa sellest kasvust võib olla tingitud teiste riskifaktorite tõttu. Patsientidel, kellel on risk osteoporoosi tekkeks, peaksid saama ravi vastavalt kliinilistele ravijuhistele ja nad peaksid saama piisaval hulgal D vitamiini ja kaltsiumi.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Nolpaza kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse teke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Nolpaza'ga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

Nolpaza sisaldab sorbitooli ja naatriumi

Ravim sisaldab 36 mg sorbitooli ühes tabletis.

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid pH-st sõltuva imendumise farmakokineetikaga

Maohappe sekretsiooni tugeva ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool takistada teiste ravimite imendumist, mille puhul suukaudsel biosaadavusel on mao pH oluline faktor, näiteks mõned asooliitüüpi seenevastased preparaadid, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ning teised ravimid, nagu erlotiniib.

HIV proteaasi inhibiitorid

Pantoprasooli samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega, mille imendumine on sõltuv maosisese pH happelisusest, näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.4).

Kui HIV proteaasi inhibiitori ja prootonpumba inhibiitori samaaegne kasutamine on vältimatu, on soovitatav patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (näiteks viiruskoormust). Pantoprasooli annus ei tohi ületada 20 mg ööpäevas. Vajalik võib olla HIV proteaasi inhibiitori annuse kohandamine.

Kumariini-tüüpi antikoagulandid (fenprokumoon või varfariin)

Samaaegne pantoprasooli manustamine koos fenprokumooni või varfariiniga ei mõjutanud varfariini, fenprokumooni farmakokineetikat ega rahvusvahelist standardsuhet (*International Normalised Ratio*, INR). Ent on teatatud INR-i ja protrombiiniaja tõusust patsientidel, kes saavad PPI-ga samaaegselt ravi varfariini või fenprokumooniga. INR ja protrombiiniaja tõus võib põhjustada veritsusi ja isegi surma. Patsiendid, keda ravitakse pantoprasooli ja fenprokumooni või varfariiniga, võivad vajada monitoorimist protrombiiniaja ja INR-i tõusu suhtes.

Metotreksaat

Suures annuses metotreksaadi (nt 300 mg) ja prootonpumba inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on teatatud metotreksaadi sisalduse suurenemisest mõnedel patsientidel. Seetõttu olukordades, kus kasutatakse suures annuses metotreksaati, näiteks pahaloomuliste kasvaja ja psoriaasi puhul, võib kaaluda pantoprasooli kasutamise ajutist katkestamist.

Muud koostoimeuuringud

Pantoprasool metaboliseeritakse ulatuslikult maksas tsütokroom P450 ensüümsüsteemi poolt. Peamiseks metabolismiteeks on demetüleerimine CYP2C19 poolt ning teiseks metabolismiteeks on oksüdeerimine CYP3A4 poolt.

Koostoimeuuringutes nimetatud ensüümsüsteemi poolt metaboliseeritavate ravimitega (nt karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etüüülöstradioli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased preparaadid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Ei saa välistada koostoimet pantoprasooli ja teiste ravimite või ühendite vahel, mis metaboliseeruvad sama ensüümsüsteemi kaudu.

Muude koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (näiteks kofeiin, teofülliin), CYP2C9 (näiteks piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (näiteks metoprolol) ega CYP2E1 (näiteks etanool) poolt metaboliseeritavate ravimite metabolismi ega p-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini imendumist.

Koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega ei ole täheldatud.

Läbi on viidud ka koostoime uuringud pantoprasooli ja samaaegselt kasutatavate antibiootikumidega (klaritromütsiin, metronidasool, amoksitsilliin). Kliiniliselt olulisi koostoimeid nimetatud uuringutes ei täheldatud.

Ravimid, mis indutseerivad või inhibeerivad CYP2C19

CYP2C19 inhibiitorid, nagu näiteks fluvoksamiin, võivad suurendada pantoprasooli süsteemset ekspositsiooni. Annuse vähendamine võib olla vajalik patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi pantoprasooli suurte annustega või maksakahjustusega patsientidel.

Ensüümi indutseerijad, mis mõjutavad CYP2C19 ja CYP3A4, nagu näiteks rifampitsiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) võivad vähendada nende ensüümsüsteemide kaudu metaboliseeruvate PPI-de plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et pantoprasool ei põhjusta

väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.
Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).
Ettevaatusena on soovitatav Nolpaza kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Loomkatsetes on leitud, et pantoprasool eritub piima. Andmed pantoprasooli eritumisest inimese rinnapiima on puudulikud, kuid on teateid pantoprasooli eritumisest inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu otsus, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi Nolpaza´ga, tuleb langetada võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ning Nolpaza ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud pantoprasooli manustamisel fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pantoprasool ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkel tuleb hoiduda autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravimi kõrvaltoimeid võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest.

Pantoprasooliga esinenud kõrvaltoimed on toodud alljärgnevas tabelis järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni kohaselt:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Ravimi turuletulekujärgse kogemuse käigus registreeritud kõrvaltoimete puhul ei ole võimalik hinnata nende esinemissagedust, seetõttu on nende puhul kasutatud terminit „teadmata“.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

Organ-süsteemi klass	Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos	Trombotsütopeenia; leukopeenia; pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus (kaasa arvatud anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperlipideemiad ja vere lipiidide		Hüponatreemia, hüpomagneseemia

			sisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		(vt lõik 4.4); hüpokaltseemia ¹ ; hüpokaleemia ¹
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorientatsioon (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired		Peavalu; pearinglus	Maitsetundlikkuse muutused		Paresteesia
Silma kahjustused			Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired	Maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)	Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja paisumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiini-sisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve/eksanteem/eruptsioon; nahasügelus	Nögestõbi; angioödem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem; valgustundlikkus; naha subakuutne eritematoosne luupus (vt lõik 4.4); ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa-, randme- ja lülisambamurrud (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		Lihasspasm ²
Neerude ja					Interstitsiaalne

kuseteede häired					nefriit (võimaliku neerupuudulikkuse süvenemisega)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia; jõuetus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

¹ Hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia võivad olla seotud hüpomagneseemia tekkega (vt lõik 4.4).

² Lihasspasmid elektrolüütide tasakaalu häirumise tagajärjel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

Annuseid kuni 240 mg, mis manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul, taluti hästi.

Ravi

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole ta kergesti dialüüsitav.

Üleannustamise korral, kui esinevad mürgistuse kliinilised sümptomid, tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Spetsiifilisi ravisoovitusi ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid; ATC-kood: A02BC02

Toimemehhanism

Pantoprasool on substitueeritud bensimidiasool, mis pärsib maos soolhappe sekretsiooni, blokeerides spetsiifiliselt mao parietaalrakkude prootonpumbad.

Pantoprasool konverteeritakse mao parietaalrakkude happelises keskkonnas aktiivseks vormiks, kus ta pärsib ensüümi H⁺, K⁺-ATPaasi, st mao soolhappe produktsiooni viimast etappi. Inhibeeriv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomite taandumine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H₂-retseptorite inhibiitoritele põhjustab ravi pantoprasooliga mao happesuse vähenemise ja seeläbi suurendab gastriinisisaldust proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriinisisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalselt, võib ta inhibeerida soolhappe sekretsiooni sõltumatult teiste ainete (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin) stimulatsioonist. Toime on ühesugune nii ravimi suukaudsel kui ka intravenoosel manustamisel.

Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamusel juhtudel normaalset taset. Pikaajalisel kasutamisel gastriinisisaldus enamikul juhtudel kahekordistub. Liigset suurenemist esineb ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalise ravi korral üksikjuhtudel vähesel kuni mõõdukal määral suurendada spetsiifiliste endokriinrakkude (ECL) arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Senini inimestel läbi viidud uuringutes ei ole täheldatud loomkatsetes leitud kartsinoidi-eelseid seisundeid (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoide (vt lõik

5.3).

Antisekreetoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriini sisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid.

Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et prootonpumba inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA mõõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Vastavalt loomkatsete tulemustele ei saa üle ühe aasta kestva pantoprasooli ravi korral täielikult välistada mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pantoprasool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas kujuneb isegi ühekordse 40 mg suukaudse annuse manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...3 mikrogrammi/ml saavutatakse 2,5 tunniga ja need väärtused jäävad konstantseks ka korduval manustamisel.

Farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli farmakokineetika lineaarne nii suukaudse kui veenisese manustamise järgselt. Tableti manustamisel leiti absoluutne biosaadavus olevat ligikaudu 77%. Samaaegne söömine ei mõjuta kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC), maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja seeläbi biosaadavust. Manustamisel koos toiduga suureneb üksnes nende saabumise aja varieeruvus.

Jaotumine

Pantoprasooli seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 98%. Jaotusruumala on ligikaudu 0,15 l/kg.

Biotransformatsioon

Toimeaine metaboliseeritakse peaaegu täielikult maksas. Peamiseks metabolismiteeks on demetüleerimine CYP2C19 poolt, millele järgneb konjugeerimine sulfaadiga, ning teiseks metabolismiteeks on oksüdeerimine CYP3A4 poolt.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja kliirens ligikaudu 0,1 l/h/kg. Üksikjuhtudel on täheldatud eliminatsiooniaja pikenemist. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalraku prootonpumbaga ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis ravimi toime (soolhappe sekretsiooni pärssimine) kestusega, mis on märksa pikem.

Pantoprasooli metaboliidid erituvad peamiselt (ligikaudu 80%) neerude kaudu ning ülejäänud osa eritub väljaheitega. Peamine metaboliit on nii seerumis kui uriinis desmetüülpantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 tundi) ei ole oluliselt pikem kui pantoprasoolil endal.

Erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega (sealhulgas dialüüsravi saavad patsiendid) patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. Sarnaselt tervete isikutega on pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsitav ainult väga vähesel määral. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on mõõdukalt pikenenud (2...3 tundi), on eritumine siiski kiire ja seega ravimi kumuleerumist ei toimu.

Maksakahjustus

Kuigi maksatsirroosi korral (klass A ja B Child'i järgi) on ravimi poolväärtusaeg pikenenud 7...9 tunnini ja AUC suurenenud 5...7 korda, on ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas tervete isikutega võrreldes suurenenud ainult 1,5 korda.

Eakad

Eakatel vabatahtlikel täheldati noorematega võrreldes AUC ja C_{\max} vähest tõusu, millel ei ole samuti kliinilist tähtsust.

Aeglastel metaboliseerijad

Ligikaudu 3% euroopa elanikkonnast puudub funktsioneeriv CYP2C19 ensüüm, mistõttu neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nimetatud indiviididel katalüüsib pantoprasooli metabolismi ilmselt CYP3A4. Pärast 40 mg pantoprasooli ühekordset manustamist oli keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 6 korda suurem kui funktsioneeriva CYP2C19 ensüümiga indiviididel (kiired metaboliseerijad). Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon oli aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 60% võrra kõrgem. See aga ei nõua pantoprasooli annustamise muutmist.

Lapsed

20 mg või 40 mg pantoprasooli ühekordse suukaudse manustamise järel lastele vanuses 5...16 aastat olid AUC ja C_{\max} väärtused täiskasvanutega samas suurusjärgus.

0,8 mg/kg või 1,6 mg/kg pantoprasooli manustamisel ühekordse intravenoosse annusena lastele vanuses 2...16 aastat ei täheldatud olulist seost pantoprasooli kliirensi ning vanuse või kehakaalu vahel. AUC ja jaotusruumala olid vastavuses täiskasvanutel saadud andmetega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel teostatud kaheaastases kartsinogeensuuringus leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmaos skvamoosrakulisi papilloome. Bensimidoolide mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni, on hoolikalt uuritud ning nende alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga gastriniitasele massiivsele kõrgelemisele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi käigus suurte annustega. Närilistel teostatud kaheaastastes uuringutes täheldati maksakasvajate esinemissageduse tõusu rottidel ja emastel hiirtel ning seda tõlgendati kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

Rottidel, kellele manustati ravimit suurimates annustes (200 mg/kg) täheldati kilpnäärmekasvajate vähest sagenemist. Nende kasvajate esinemist seostatakse pantoprasooli poolt põhjustatud türoksiini katabolismi muutustega roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole põhjust oodata kahjulikke toimeid kilpnäärmele.

Peri-postnataalses rottide reproduktsiooni uuringus, mille eesmärk oli hinnata luude arengut, täheldati järglastel toksilisuse tunnuseid (suremus, väiksem keskmine kehamass, väiksem keskmine kaaluüve ja luude kasvu vähenemine) kontsentratsioonidel (C_{\max}), mis ületasid ligikaudu 2x inimestel saavutatavaid kliinilisi kontsentratsioone. Taastumisfaasi lõpuks olid luude parameetrid kõigil rühmadel sarnased ja ka kehamasside vähenemise suundumus hakkas pärast ravimivaba taastumisperioodi tagasi pöörama. Suremuse suurenemist täheldati ainult võõrutamiselsetel rotipoegadel (kuni 21 päeva vanused), mis vastab hinnanguliselt kuni 2-aastastele väikelastele. Selle leiu olulisus laste suhtes ei ole selge. Varasemas peri-postnataalses uuringus rottidel veidi väiksemate annustega ei leitud kõrvaltoimeid annusega 3 mg/kg, võrreldes selle uuringu väikese annusega 5 mg/kg.

Uuringutest ei ole ilmnenud andmeid teratogeensete toimete või toime kohta fertiilsusele.

Rottidel uuriti ravimi platsenta läbimist ning leiti, et see suureneb gestatsiooniaja kasvades. Selle tagajärjel suureneb pantoprasooli kontsentratsioon loote veres vahetult enne sündi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool
Krospovidoon (tüüp A, tüüp B)
Naatriumkarbonaat
Sorbitool (E420)
Kaltsiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Povidoon (K25)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Propüleenglükool
Metakrüülhappe-etüülakrülaat-kopolümeer
Naatriumlaaurüülsulfaat
Polüsorbaat 80
Makrogool 6000
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

HDPE purk:

Kõlblikkusaeg pärast purgi esmast avamist on 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Purk: Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Al/PVC ja alumiiniumfoolium) kartongkarbis.

Karbis on 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 või 140 gastroresistentset tabletti.

HDPE purgid keeratava PP korgiga, millesse on lisatud niiskuseemaldaja silikageeliga.

Purgis on 100 või 250 gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

549707

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.06.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2022