

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza 40 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 40 mg pantoprasooli (naatriumseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga viaal sisaldab 5,0 mg naatriumtsitraadidihüdraati ja naatriumhüdroksiidi q.s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (süstelahuse pulber).

Valge või peaaegu valge ühtlane poorne mass.

10 ml 0,9% naatriumkloriidilahusega manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on ligikaudu 10 ja osmolaalsus ligikaudu 382 mOsm/kg.

Edasise manustamiskõlblikuks muutmise järgselt 100 ml 0,9% naatriumkloriidilahusega või 5% glükoosilahusega on lahuse pH vastavalt ligikaudu 9 ja 8,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud:

- reflüksösofagiit,
- mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand,
- Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Seda ravimit manustatakse tervishoiutöötaja poolt ja vastava meditsiinilise järelevalve all.

Pantoprasooli intravenoosne manustamine on soovitatav ainult juhul, kui suukaudne manustamine ei ole sobiv. On olemas andmed ravimi intravenoosse manustamise kohta kuni 7 päeva jooksul. Seetõttu tuleb pantoprasooli intravenoosne manustamine lõpetada ja asendada suukaudse 40 mg pantoprasooli manustamisega niipea, kui suukaudne ravi on võimalik.

Soovitatav annus:

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand, reflüksösofagiit

Soovitatav intravenoosne annus on üks viaal pantoprasooli (40 mg) ööpäevas.

Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid

Zollinger-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajalist ravi alustatakse pantoprasooli intravenoosse ööpäevase annusega 80 mg. Seejärel võib annust vastavalt vajadusele järk-järgult suurendada või vähendada lähtuvalt maohappe sekretsiooni mõõtmistulemustest. 80 mg ületavad ööpäevased annused tuleb jaotada kahele manustamiskorrale ööpäevas. Võimalik on pantoprasooli annuse ajutine suurendamine üle 160 mg, kuid seda ei tohi kasutada kauem, kui on vajalik piisava happesekretsiooni kontrolli saavutamiseks. Kui on vajalik kiire happesekretsiooni kontrolli saavutamine, piisab algannuse 2 x 80 mg pantoprasooli intravenoosest manustamisest, et vähendada maohappe sekretsiooni sihtväärtuseni (<10 mEq/h) ühe tunni jooksul enamikel patsientidel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ületada ööpäevast annust 20 mg pantoprasooli (pool 40 mg pantoprasooli viaalist) (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Nolpaza 40 mg süstelahuse pulbri ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Seetõttu ei soovitata Nolpaza 40 mg süstelahuse pulbrit kasutada alla 18-aastastel lastel.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Süstelahuse pulber lahustatakse 10 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Valmistamise juhised vt lõik 6.6. Saadud lahuse võib manustada otse või lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 55 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Valmislahus tuleb ära kasutada 12 tunni jooksul (vt lõik 6.3).

Ravimi veenisisesel manustamise kestus on 2...15 minutit.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

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

Seedetrakti pahaloomuline haigus

Sümptomaatiline ravivastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hilinemist. Mis tahes hoiatavate sümptomite (nt märkimisväärne tahtmatu 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 happelisest mao pH-st, nagu näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid

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

Hüpomagneseemia

Patsientidel, kes on saanud ravi prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d, nt pantoprasool) vähemalt kolm kuud ja enamikel juhtudel aasta, on harva kirjeldatud rasket hüpomagneseemiat. Tekkida võivad hüpomagneseemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata märkamatult ja jääda tähelepanuta. Hüpomagneseemia võib põhjustada hüpokaltseemiat ja/või hüpokaleemiat (vt lõik 4.8). Enamikel sellistel patsientidel hüpomagneseemia (ja hüpomagneseemiaga seotud hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia) taandus pärast magneesiumivarude täiendamist ja PPI-ravi lõpetamist.

Patsientidel, kes eeldatavasti jäävad pikaajalisele ravile või nendel, kes võtavad PPI-sid koos digoksiini või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), peaks kaaluma magneesiumisisalduse määramist enne PPI-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal.

Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pika aja jooksul (> 1 aasta), võivad vähesel määral suurendada puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurdude riski, peamiselt eakatel või teiste teadaolevate riskitegurite olemasolu korral. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad luumurdude tekke koguriski suurendada 10...40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Patsiendid, kellel on osteoporoosi risk, peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhisele ja nad peaksid saama piisavas koguses 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 tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Naatrium

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

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.

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, millede puhul suukaudsel manustamisel on mao pH oluline faktor, nagu näiteks mõned asooli-tüüpi 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 happelisest mao pH-st, nagu 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. Patsiente, 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.

Teised koostoimete uuringud

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

Koostoimeuuringutes nimetatud ensüümide vahendusel metaboliseeruvate 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.

Koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (nt kofeiin, teofülliin), CYP2C9 (nt piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (nt metoprolol) ega CYP2E1 (nt etanool) kaudu metaboliseeruvate ravimite metabolismi ega p-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini imendumist.

Ei ole täheldatud koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega.

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 kokkupuudet. Annuse vähendamine võib olla vajalik patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi pantoprasooliga suures annuses või maksakahjustusega patsientidel.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud 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 parem vältida Nolpaza kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Loomkatsetes on leitud, et pantoprasool eritub piima. Andmed pantoprasooli eritumise kohta inimese rinnapiima on puudulikud, kuid on teateid pantoprasooli eritumise kohta inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada imetamine või jätkata/lõpetada ravi pantoprasooliga, arvesse võtta imetamisest saadavat kasu lapsele ning pantoprasoolravist saadavat kasu naisele.

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 käsitlemise võimet.

Kõrvaltoimetena võivad tekkida pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende nähtude esinemisel ei tohi patsient juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravimi kõrvaltoimete teket võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest.

Järgnevas tabelis on loetletud pantoprasooli kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed vastavalt järgmisele esinemissageduse klassifikatsioonile:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Ravimi turuletulekujärgselt kirjeldatud 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 loetelu tabelina

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

Esinemissagedus Organ- süsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Agranulotsütoos	Trombo- tsütopeenia; leukopeenia; pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemia ja vere lipiididesisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia; hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia ⁽¹⁾ ; hüpokaleemia ⁽¹⁾
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorientatsioon (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioonid; 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 meteorism; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiini- sisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; ikterus; maksarakkude puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve/eksanteem/ eruptioon; sügelus	Urtikaaria; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem; valgustundlikkus; naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4); eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Lihaste, luustiku		Puusa-, randme-	Liigesvalu;		Lihasspasm ⁽²⁾

Esinemissagedus Organ- süsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
ja sidekoe kahjustused		või lülisambamurd (vt lõik 4.4)	lihavalu		
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (võimaliku progresseerumisega kuni neerupuudulikkuseni)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha tromboflebiit	Asteenia, väsimus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

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

² Elektrolüütide tasakaalu häire tagajärjel tekkiv lihasspasm

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.

Annused kuni 240 mg, mida manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul, olid hästi talutavad.

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 asendatud 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 basaali- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomite taandumine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H₂-retseptorite inhibiitoritele põhjustab pantoprasoolravi mao happesuse vähenemist ja seeläbi suurendab gastriinisisaldust proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriinisisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalsel, 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 gastriinisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamikul juhtudel normivahemiku ülempiiri. Pikaajalisel kasutamisel gastriinisaldus enamasti kahekordistub. Liigset suurenemist esineb siiski ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalise ravi korral üksikjuhtudel vähesel kuni mõõdukal määral suureneda spetsiifiliste endokriinrakkude (ECL) arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Kuid seni inimestel läbi viidud uuringutes ei ole täheldatud loomkatsetes leitud kartsinoidi-eelseid seisundeid (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoide (vt lõik 5.3).

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriinisaldus 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 pantoprasoolravi korral täielikult välistada mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldine farmakokineetika

Farmakokineetika ei erine ühekordse ega korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli plasma kliirens lineaarne nii pärast suukaudset kui veenisest manustamist.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Toimeaine metaboliseerub 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 seonduvuse 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 teki.

Maksakahjustus

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

Eakad

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

Aeglased 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

Pärast pantoprasooli ühekordse 0,8 mg/kg või 1,6 mg/kg intravenoosse annuse manustamist 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 mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel teostatud kaheaastases kartsinogeensusuuringus leiti neuroendokriinseid kasvaja. Lisaks sellele leiti rottidel esmaos soomusrakulisi papilloome. Asendatud bensimidiasoolide mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni, on hoolikalt uuritud ning selle alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga seerumi gastriinitaseme massiivsele kõrgenemisele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi käigus suurte annustega. Närilistel teostatud kaheaastastes uuringutes täheldati maksakasvajate esinemissageduse suurenemist rottidel ja emastel hiirtel ning seda tõlgendati kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

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

Luukoe arengu hindamiseks kavandatud peri- ja postnataalses reproduktsiooniuringus rottidega täheldati toksilisussilminguid järglastel (suremus, väiksem keskmine kehakaal, väiksem keskmine kaaluüve ja vähenenud luukasv) süsteemse saadavuse (C_{max}) korral, mis oli ligikaudu kahekordne, võrreldes kliinilise süsteemse saadavusega inimestel. Taastumisaasta lõpuks olid luude parameetrid rühmade lõikes sarnased ja ka kehakaalud olid pärast ravimivaba taastumisperiodi suunatud taastumisele. Suremuse suurenemist täheldati ainult võõrutamiseelselt rottide järglastel (vanuses kuni 21 päeva), mis vastab hinnanguliselt kuni 2-aastastele lastele. Nende leidude olulisus laste jaoks on ebaselge. Varasemas, veidi väiksemate annustega peri- ja postnataalses uuringus rottidega ei leitud kahjulikke toimeid annusega 3 mg/kg, võrreldes väikse annusega 5 mg/kg selles uuringus.

Uuringutest ei ole ilmnenud andmeid teratogeense toime 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

Mannitool (E421)
Naatriumtsitraatdihüdraat
Naatriumhüdrosiid (pH korrigeerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis: 3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist või manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on preparaadi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Mitte hoida külmkapis.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Müügipakend:
Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast *manustamiskõlblikuks muutmist* või *manustamiskõlblikuks muutmist* ja lahjendamist:
Mitte hoida külmkapis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml I tüüpi värvitust klaasist viaal, mis on suletud halli klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist eemaldatava kattega ning mis sisaldab 40 mg süstelahuse pulbrit.

Pakendi suurused: 1, 5, 10 ja 20 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosse lahuse valmistamiseks süstida 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust viaali, milles on lüofiliseeritud pulber. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge ja värvitu. Seda lahust võib manustada otse või lahjendada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega. Lahjendamiseks tuleb kasutada klaasist või plastmassist konteinereid.

Nolpaza 40 mg süstelahuse pulbrit ei tohi lahustada ega lahjendada teiste kui ülalnimetatud lahustitega.

Selle ravimi intravenoosse manustamise kestus on 2...15 minutit.

Viaali sisu on ainult ühekordseks kasutamiseks. Allesjäänud või muutunud väljanägemisega lahus (nt kui lahus on hägune või selles esineb sade) tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

843514

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.02.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2022