

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Controloc 20 mg, gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg pantoprasooli (naatriumiseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett (tablett).

Kollane, ovaalne, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pruun märgistus „P20“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Sümptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus.

Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja retsidiivi profülaktika.

Täiskasvanud

Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskigrupi patsientidel, kellel on vajalik MSPVA pidev kasutamine (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Sümptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus

Soovitatav suukaudne annus on üks Controloc 20 mg tablett ööpäevas. Sümptomitest vabanemine saavutatakse tavaliselt 2...4 nädala jooksul. Kui see ei ole piisav, saavutatakse sümptomitest vabanemine tavaliselt veel pärast 4-nädalast ravi. Sümptomitest vabanemise järgselt võib sümptomite taasteket kontrolli all hoida, manustades vajadusel (sümptomite ilmnemisel) 20 mg üks kord ööpäevas. Juhul, kui sellise raviga ei saavutata rahuldavat kontrolli sümptomite üle, võib kaaluda üleminekut püsivale raviskeemile.

Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja retsidiivi profülaktika

Pikaajalise ravi korral soovatakse säilitusannusena manustada üks Controloc 20 mg tablett ööpäevas, ägenemise korral võib annuse suurendada 40 mg pantoprasoolini ööpäevas. Selleks otstarbeks

soovitatakse kasutada Controloc 40 mg tablette. Ägenemise paranemisel võib annuse uuesti vähendada Controloc 20 mg tabletini.

Täiskasvanud

Mitteselektiivsetest mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest (MSPVA) tingitud kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskirühma patsientidel, kes vajavad pidevat ravi MSPVA-dega
Soovitatav suukaudne annus on üks Controloc 20 mg tablett ööpäevas.

Maksakahjustusega patsiendid

Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei tohi ületada annust 20 mg pantoprasooli ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada.

Lapsed

Ohutus- ja efektiivsusandmete vähesuse tõttu selles vanusegrupis ei soovitata Controloc 20 mg alla 12-aastastel lastel kasutada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Tablette ei tohi närida ega purustada ning need tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega 1 tund enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

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

Samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega

Controloc 20 mg kasutamisel mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) poolt põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite profülaktikaks tuleb piirduda patsientidega, kellel on vajadus pidevaks MSPVA-raviks, ja kellel on suurenenud risk gastrointestinaalsete komplikatsioonide tekkeks. Suurenenud riski peaks hindama vastavalt individuaalsetele riskifaktoritele, nagu näiteks kõrge vanus (>65 eluaasta) ning varem esinenud mao- või kaksteistsõrmikuhaavand või seedetrakti ülaosa verejooks.

Alarmeerivate sümptomite esinemine

Alarmeerivate sümptomite (nt oluline planeerimata kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veri-roo) esinemisel või kui esineb maohaavand või selle kahtlus, tuleb välistada pahaloolumulise haiguse võimalus, sest ravi pantoprasooliga leevendab ka pahaloolumulise kasvaja sümptome ning võib edasi lükata selle diagnoosimist.

Kui sümptomid püsivad vaatamata adekvaatsele ravile, tuleb kaaluda täiendavate uuringute vajadust.

Samaaegne kasutamine koos atasanaviiriga

Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori samaaegne kasutamine on hädavajalik, on soovitatav patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (näiteks viiruskoormust) ning atasanaviiri annust suurendada 400 mg-ni koos 100 mg ritonaviiriga. Pantoprasooli annus ei tohiks ületada 20 mg ööpäevas.

Mõju B₁₂-vitamiini imendumisele

Pantoprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist tingituna hüpo- või aklorhüüdriast. Seda peab arvestama patsientidel, kellel organismi varud on vähenenud või kellel on oht B₁₂-vitamiini vähenenud imendumiseks pikaajalise ravi korral või kellel tekivad vastavad kliinilised sümptomid.

Pikaajaline ravi

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

Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid

Pantoprasool, sarnaselt kõigile prootonpumba inhibiitoritele (PPI-d), võib suurendada seedetrakti ülemises osas tavaliselt elunevate bakterite arvu. Ravi Controloc 20 mg-ga võib veidi suurendada bakterite (nagu näiteks *Salmonella* ja *Campylobacter* või *C.difficile*) poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

Hüpomagneeseemia

Patsientidel, keda on ravitud PPI-dega, nagu näiteks pantoprasool vähemalt 3 kuud, enamustel juhtudel üks aasta, on teatatud raskekujulise hüpomagneeseemia juhtudest. Võivad esineda sellised hüpomagneeseemia tõsised sümptomid, nagu näiteks väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad esineda ka varjatult ja jääda seetõttu tähelepanuta. Enamustel nendest patsientidest on hüpomagneeseemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-ravi ärajätmist möödunud.

Arstid peavad kaaluma magneesiumi taseme mõõtmist perioodiliselt, kindlasti aga enne PPI-ravi alustamist patsientidel, kelle ravi on arvatavasti pikaajaline või kes kasutavad PPI-d koos digoksiiniga, või koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneeseemiat (nt diureetikumid).

Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutada suures annuses ja pikaajaliselt (kauem kui 1 aasta), võivad tõsta puusalu-, randmelu- ja lülisambamurru tekkeriski, eelkõige eakatel või kui esinevad muud riskifaktorid. Vaatluslike uuringute põhjal võib öelda, et prootonpumba inhibiitorid võivad murru esinemise üldist riski suurendada 10...40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teiste riskifaktorite esinemisest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peavad saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja manustama piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pantoprasooli mõju teiste ravimite imendumisele

Maohappe sekretsiooni tugeva ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool vähendada nende ravimite imendumist, mille biosaadavus sõltub mao pH-st, nagu näiteks mõned asooli-tüüpi seenevastased preparaadid (näiteks ketokonasool, itrakonasool ja posakonasool) ning teised ravimid nagu erlotiniib.

HIV infektsiooni ravimid (atasanaviir)

Atasanaviiri ja teiste HIV-infektsiooni ravimite, mille imendumine sõltub pH-st, manustamisel koos prootonpumba inhibiitoritega võib oluliselt vähendada nimetatud HIV infektsiooni ravimite biosaadavust, mis omakorda võib vähendada nende ravimite efektiivsust. Seetõttu ei ole prootonpumba inhibiitorite samaaegne manustamine koos atasanaviiriga soovitatav (vt lõik 4.4).

Kumariini-tüüpi antikoagulandid (fenprokumoon või varfariin)

Kuigi kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole samaaegsel manustamisel koos fenprokumooni või varfariiniga koostoimeid täheldatud, on turuletulekujärgsel perioodil teatatud üksikutest rahvusvahelise standardsuhte (*International Normalised Ratio* - INR) muutuste juhtudest samaaegse ravi jooksul. Seetõttu soovitatakse kumariini-tüüpi antikoagulantidega (näiteks fenprokumoon või varfariin) ravitavatel patsientidel monitoorida protrombiini aega/INR'i pärast pantoprasool-ravi algust, lõppu või pantoprasooli ebaregulaarse kasutamise jooksul.

Metotrekstaat

Mõnedel patsientidel on teatatud metotreksaadi taseme tõusust, kui samaaegselt on kasutatud suures annuses (nt 300 mg) metotreksaati ja prootonpumba inhibiitoreid. Seetõttu võib kaaluda ajutist pantoprasooli ärajätmist juhtudel, kui kasutatakse suures annuses metotreksaati, näiteks kasvaja ja psoriaasi korral.

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 etünnüülöstradioli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased preparaadid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

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

Koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega ei ole täheldatud.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed pantoprasooli kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Controloc 20 mg võib raseduse ajal kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

Imetamine

Loomkatsetes on leitud, et pantoprasool eritub piima. On andmeid, et pantoprasool eritub ka inimese rinnapiima. Seetõttu tuleb otsustada rinnaga toitmise katkestamine või Controloc 20 mg ravi katkestamine/jätkamine, arvestades imetamise kasu lapsele ja Controloc 20 mg kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ajal võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkimisel ei tohi autot juhtida ega masinatega töötada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed võivad tekkida ligikaudu 5%-l pantoprasooliga ravitavatest patsientidest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja peavalu, mis mõlemad tekivad ligikaudu 1%-l patsientidest.

Alljärgnevas tabelis on pantoprasooli kõrvaltoimed esitatud 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 ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 10\,000$); teadmata (esinemissagedust 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.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

Sagedus Organ-süsteemi klass	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Agranulotsütoos	Trombotsütopeenia; leukopeenia, pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperlipideemiad ja vere lipiididesisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4), hüpokaltseemia ⁽¹⁾ , hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Unehäired	Depressioon (ja kõigi sümptomite ägenemine)	Desorientatsioon (ja kõigi sümptomite ägenemine)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka eelnevalt esinenud sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired	Peavalu; pearinglus	Maitsetundlikkuse muutused		Paresteesia
Silma kahjustused		Nägemishäired / hägune nägemine		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus; iiveldus / oksendamine; kõhupuhitus ja pundumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne			

Organ-süsteemi klass	Sagedus	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
		kõhus			
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse tõus (transaminaasid, gammaglutamüül-transferaas)	Vere bilirubiinisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksarakkude puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve / eksanteem / erupsioon; nahasügelus	Nõgestõbi; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem, valgustundlikkus
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		Puusaluu-, randmeluu- või lülisambamurd (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		Lihase kramp ⁽²⁾
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (võimaliku arenguga neerupuudulikkuseks)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenial; väsimus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

⁽¹⁾ Hüpokaltseemia on seotud hüpomagneesiemiaga.

⁽²⁾ Lihase krambid tekivad elektrolüütide tasakaaluhäire tulemusel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomeid inimestel ei ole teada.

Süsteemset ekspositsiooni, mida manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul annustega kuni 240 mg, taluti hästi.

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid; ATC-kood: A02BC02

Toimemehhanism

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

Pantoprasool muudetakse selle aktiivseks vormiks parietaalrakkude happelises keskkonnas, kus ta pärsib ensüümi H^+ , K^+ -ATPaasi, st soolhappe produktsiooni viimast lüli maos. Pärsiv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaali- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomitest vabanemine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H_2 -retseptorite inhibiitoritele vähendab pantoprasool maohappesust ning suurendab proportsionaalselt happesuse vähenemisele gastriinisisaldust. Gastriinisisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalsemalt, võib ta pärssida soolhappe sekretsiooni sõltumatult stimulatsioonist teiste ainete poolt (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin). Toime on ühesugune nii ravimi suukaudsel kui ka veenisisesel manustamisel.

Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel suureneb kiiresti 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 või mõõdukalt suurendada spetsiifiliste endokriinrakkude (ECL) arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Seni inimestel läbiviidud uuringutes ei ole täheldatud loomkatsetes leitud kartsinoidi-eelseid seisundeid (atüüpiline hüperplaasia) ega kartsinoidi (vt lõik 5.3).

Vastavalt loomkatsete tulemustele ei saa pikaajalise, üle ühe aasta kestva, pantoprasoolravi korral täielikult välistada mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pantoprasool imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse isegi ühekordse 20 mg annuse suukaudse manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 1...1,5 mikrogrammi/ml saavutatakse keskmiselt ligikaudu 2,0...2,5 tunniga ja need väärtused jäävad püsima pärast korduvat manustamist. Farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli kineetika plasmas 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 saabumisaja varieeruvus.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Pantoprasool 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. Üksikutele juhtudele on täheldatud eliminatsiooni aja pikenedamist. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalraku prootonpumpadega ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis toime (happe sekretsiooni pärssimine) palju pikema kestusega.

Pantoprasooli metaboliidid erituvad peamiselt (80%) neerude kaudu, ülejäänud osa eritub väljaheitega. Põhimetaboliit nii seerumis kui uriinis on desmetüülpantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 h) ei ole palju pikem kui pantoprasoolil.

Eripopulatsioonid

Aeglased metaboliseerijad

Ligikaudu 3%-l euroopa elanikkonnast puudub funktsioneeriv CYP2C19 ensüüm ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nimetatud indiviididel katalüüsib pantoprasooli metabolismi ilmselt peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg pantoprasooli ühekordset manustamist oli plasma kontsentratsioonikõvera alune keskmine 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. Need uuringu tulemused ei mõjuta mingil moel pantoprasooli annustamist.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Kuigi maksatsirroosiga patsientide korral (klass A ja B Child'i järgi) on ravimi poolväärtusaeg pikenenud 3...6 tunnini ja AUC suurenenud 3...5 korda, on maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenenud ainult 1,3 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega.

Eakad

Vähene AUC ja $C_{\max}$ suurenemine eakatel vabatahtlikel noorematega võrreldes ei ole samuti kliiniliselt olulise tähtsusega.

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 mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus rottidel leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmao lamerakulisi papilloome. Mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni substituteeritud bensimidasoolide toimetel, on hoolikalt uuritud ning see võimaldab järeldada, et tegemist on teisese reaktsiooniga oluliselt suurenenud gastriinitasemetele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi käigus pantoprasooli suurte annustega. Kaheaastastes uuringutes närilistega 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) kaheaastase uuringu ajal, täheldati kilpnäärmekasvajate esinemissageduse vähest suurenemist. Nende kasvajate esinemist seostatakse pantoprasoolist põhjustatud muutustega türoksiini lagundamises roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole oodata kõrvaltoimeid kilpnäärme poolt.

Katseloomadel läbiviidud reproduktsiooniuuringutes täheldati fetotoksilist toimet annuste korral, mis ületasid 5 mg/kg.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

veevaba naatriumkarbonaat
mannitool (E421)
krospovidoon
povidoon K90
kaltsiumstearaat

Tableti kate:

hüpromelloos
povidoon K25
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
propüleenglükool
metakrüülhappe- etüülakrülaat kopolümeer (1:1)
polüsorbaat 80
naatriumlaurüülsulfaat
trietüültsitraat

Trükivärv:

šellak
punane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
kontsentreeritud ammoniaagi lahus

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend

3 aastat.

Pudel

Avamata: 3 aastat.

Pärast esmast avamist: 120 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid koos madaltihedast polüetüleenist (LDPE) keeratava korgiga ja blistrid (Al/Al blistrid) ilma papist tugevdusega või papist tugevdusega (blistritasku), mis

sisaldavad 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2 x 49), 100, 112 või 168 gastroresistentset tabletti.

Haiglapakendid: kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid koos madaltihedast polüetüleenist (LDPE) keeratava korgiga ja blistrid (Al/Al blistrid) ilma papist tugevduseta või papist tugevdusega (blistritasku), mis sisaldavad 50, 56, 84, 90, 112, 140, 140 (10 x 14 või 5 x 28), 150 (10 x 15), 280 (20 x 14 või 10 x 28), 500 või 700 (5 x 140) gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

296300

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.02.2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel.