

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Controloc 40 mg, gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg pantoprasooli (naatriumiseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprasolum*

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 „P40“.

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 Controloc 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Controloc 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Refluksösofagiidi korral piisab tavaliselt 4-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 4-nädala jooksul.

Täiskasvanud

Helicobacter pylori eradikatsioon kombineerituna kahe sobiva antibiootikumiga

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi korral, mille puhul on kindlaks tehtud *Helicobacter pylori* infektsioon, tuleb mikroorganismi hävitamiseks kasutada kombineeritud ravi. Mikroobide resistentsuse ning antibakteriaalsete ravimite kasutamise ja väljakirjutamise osas tuleb lähtuda

kohalikest kehtivatest juhistest (nt riiklikud ravijuhised). Sõltuvalt ravimresistentsusest on *H. pylori* hävitamiseks soovitatav kasutada järgnevaid raviskeeme:

- a) Üks Controloc 40 mg tablett 2 korda ööpäevas
+ 1000 mg amoksitsilliini 2 korda ööpäevas
+ 500 mg klaritromütsiini 2 korda ööpäevas
- b) Üks Controloc 40 mg tablett 2 korda ööpäevas
+ 400...500 mg metronidasooli 2 korda ööpäevas (või 500 mg tinidasooli)
+ 250...500 mg klaritromütsiini 2 korda ööpäevas
- c) Üks Controloc 40 mg tablett 2 korda ööpäevas
+ 1000 mg amoksitsilliini 2 korda ööpäevas
+ 400...500 mg metronidasooli 2 korda ööpäevas (või 500 mg tinidasooli)

Kombineeritud ravi korral *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks võetakse teine Controloc 40 mg tablett 1 tund enne õhtusööki. Tavaliselt on kombineeritud ravi kestuseks 7 päeva ning seda võib pikendada täiendavalt 7 päevaks nii, et ravi kogukestuseks on maksimaalselt kuni kaks nädalat. Kui haavandi paranemise saavutamiseks on vaja jätkata ravi pantoprasooliga, tuleb annuse valikul juhendada mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi raviks soovitatavatest annustest.

Kui kombineeritud ravi ei ole näidustatud, s.t. et patsiendi *Helicobacter pylori* test on negatiivne, siis kehtivad Controloc 40 mg monoterapia korral järgmised annustamisjuhised:

Maohaavandi ravi

Üks Controloc 40 mg tablett ööpäevas. Üksikuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Controloc 40 mg 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 täiendava 4 nädala jooksul.

Kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Üks Controloc 40 mg tablett ööpäevas. Üksikuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Controloc 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Kaksteistsõrmikuhaavandi korral piisab tavaliselt 2-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine peaaegu kõigil juhtudel täiendava 2 nädala jooksul.

Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajaliseks raviks peaksid patsiendid alustama ravi annusega 80 mg ööpäevas (kaks Controloc 40 mg tabletti). Seejärel võib maohappe sekretsiooni mõõtmistulemuste alusel annust titreerida üles või alla vastavalt vajadusele. 80 mg ööpäevas ületavate annuste korral peab annuse manustama kahe eraldi üksikannusena. Ajutiselt võib annust 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 hüpersekretsiooniga seotud seisundite korral ei ole piiratud ning seda peab kohandama vastavalt kliinilistele vajadustele.

Maksakahjustusega patsiendid

Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei tohi ületada annust 20 mg pantoprasooli ööpäevas (üks Controloc 20 mg tablett). Controloc 40 mg tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooniks kasutatavas kombineeritud ravis patsientidel, kellel esineb mõõdukas kuni raske maksafunktsiooni häire, kuna puuduvad kliinilised andmed Controloc 40 mg kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta kombineeritud ravil nendel patsientidel (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Controloc 40 mg tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooniks kasutatavas kombineeritud ravis patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni häire, kuna puuduvad kliinilised andmed Controloc 40 mg kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta kombineeritud ravis nendel patsientidel.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada.

Lapsed

Ohutus- ja efektiivsusandmete vähesuse tõttu selles vanusegrupis ei soovitata Controloc 40 mg alla 12-aastastel lastel kasutada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või kombineeritud ravimite 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).

Kombineeritud ravi

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

Alarmeerivate sümptomite esinemine

Alarmeerivate sümptomite (nt oluline planeerimata kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) esinemisel või kui esineb maohaavand või selle kahtlus, tuleb välistada pahaloosulise haiguse võimalus, sest ravi pantoprasooliga leevendab ka pahaloosulise 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, siis 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

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga ja teiste pikaajalist ravi nõudvate maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisunditega patsientidel võib pantoprasool nagu kõik happed blokeerivad ravimid 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 esinevad vastavad kliinilised sümptomid.

Pikaajaline ravi

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

Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid

Pantoprasool, sarnaselt kõigile prootonpumba inhibiitoritele (PPI-d), võib suurendada seedetrakti ülaosas tavaliselt elunevate bakterite arvu. Ravi Controloc 40 mg-ga võib veidi suurendada bakterite (nagu näiteks *Salmonella* ja *Campylobacter* või *C.difficile*) poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

Hüpomagneseemia

Patsientidel, keda on ravitud PPI-dega, nagu näiteks pantoprasool vähemalt 3 kuud, enamustel juhtudel üks aasta, on teatatud raskekujulise hüpomagneseemia juhtudest. Võivad esineda sellised hüpomagneseemia 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 hüpomagneseemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-ravi ärajätmist möödunud.

Patsientidel, kelle ravi on eeldatavasti pikaajaline või kes kasutavad PPI-d koos digoksiiniga või mõne muu ravimiga, mis võib põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), peavad arstid kaaluma magneesiumi sisalduse kontrollimist enne ravi alustamist PPI-ga ja perioodiliselt ravi jooksul.

Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutada suures annuses ja pikaajaliselt (kauem kui 1 aasta), võivad tõsta puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurrude tekkeriski, eelkõige eakatel või kui esinevad muud riskifaktorid. Vaatluslike uuringute põhjal võib öelda, et prootonpumba inhibiitorid võivad murrude 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 toime teiste ravimite imendumisele

Maohappe sekretsiooni tugeva ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool vähendada nende ravimite imendumist, mille biosaadavus sõltub 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 mõjutada 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) ravitaval patsientidel monitoorida protrombiini aega/INR'i pärast pantoprasool-ravi algust, lõppu või pantoprasooli ebaregulaarse kasutamise jooksul.

Metotreksaat

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 (karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etinüülöstradioli 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 ravimite metabolismi ega mõjuta p-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini imendumist.

Koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega ei ole täheldatud.

Koostoimeuuringud on läbi viidud ka pantoprasooli samaaegsel manustamisel koos vastavate 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 40 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 40 mg ravi katkestamine/jätkamine, arvestades imetamise kasu lapsele ja Controloc 40 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 ja 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 lümfishüsteemi 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, hüpomagneseemia (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 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 / eruptioon; nahasügelus	Nõgestõbi; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem, valgustundlikkus
Lihase- ja skeleti kahjustused	Puusaluu-, randmeluu- või lülisambamurd	Liigesvalu; lihasvalu		Lihase kramp ⁽²⁾

Sagedus	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Organ-süsteemi klass	(vt lõik 4.4)			
Neerude ja kuseteede häired				Interstitsiaalne nefriit (võimaliku arenguga neerupuudulikkuseks)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; väsimus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

⁽¹⁾ Hüpokaltseemia on seotud hüpomagneesiumiga.

⁽²⁾ Lihase krampid 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 eksoptsiooni, 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 ravi, spetsiifilisi ravisoovitusi ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid; ATC-kood: A02BC02

Toimemehhanism

Pantoprasool on substituteeritud bensimidiasool, 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 H₂-retseptorite inhibiitoritele vähendab pantoprasool maohappesust ning suurendab proportsionaalselt happesuse vähenemisele gastriinisaldust. Gastriinisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalsemalt, võib ta pärssida soolhappe sekretsiooni sõltumatult stimulatsioonist teiste ainete poolt (atsetüülkoliin, histamiin, gastrin). 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 pikaajase ravi korral üksikjuhtudel vähesel või mõõdukul määral suureneeda 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 40 mg annuse suukaudse manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2...3 mikrogrammi/ml saavutatakse keskmiselt ligikaudu 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 veenisisesel manustamise järgselt.

Tableti manustamisel leiti absoluutne bioaadavus olevat ligikaudu 77%. Samaaegne söömine ei mõjuta kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC), maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja seeläbi bioaadavust. 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. Üksikutel juhtudel 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

Aeglastel 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 dialüüsiv 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 7...9 tunnini ja AUC suurenenud 5...7 korda, on maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenenud ainult 1,5 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 kartsinogeensuuringus rottidel leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmago lamerakulisi papilloome. Mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni substituteeritud bensimidoolide toimele, on hoolikalt uuritud ning see võimaldab järeldada, et tegemist on teisese reaktsiooniga oluliselt suurenenud gastriinitasemetele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi käigus pantoprasooli suurte annustega. Kaheaastases 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 kilpnäärme kasvajate 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
naatriumlaaurüülsulfaat
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: 100 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 tugevdusega või papist tugevdusega (blistritasku), mis sisaldavad 50, 90, 100, 140, 140 (10 x 14), 150 (10 x 15) 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

296400

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.