

# 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 Nolpaza 40 mg gastroresistentne 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

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

Soovituslik annus

*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 juhendada 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. Üksikjuhtudel 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. Üksikjuhtudel 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 eripopulatsioonid

##### *Alla 12-aastased lapsed*

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

#### *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.

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Maksakahjustus*

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb pantoprasoolravi ajal 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.

#### *Alarmeerivate sümptomite esinemine*

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, sest ravi pantoprasooliga võib leevendada pahaloomulise kasvaja sümptome ning 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 viiruskoormus) ning atasanaviiri annust suurendada 400 mg-ni koos 100 mg ritonaviiriga. Pantoprasooli annus ei tohi ületada 20 mg ööpäevas.

#### *Mõju B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist, tingituna hüpo- või aklorhüüdiast. Seda tuleb arvestada patsientidel, kelle organismis B<sub>12</sub>-vitamiini varud on vähenenud või kellel on riskifaktorid B<sub>12</sub>-vitamiini imendumise vähenemiseks 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 ülemises seedetraktis tavaliselt elunevate bakterite arvu. Ravi Nolpaza´ga võib veidi suurendada bakterite (nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*) poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

#### *Hüpomagneseemia*

Patsientidel, keda on ravitud PPI-dega, nagu pantoprasool, vähemalt kolm kuud ja enamikul juhtudel aasta, on täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Võivad esineda tõsised hüpomagneseemia ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata hiilvalt ja tähelepanuta jääda. Pärast magneesiumi asendamist ja PPI ravi lõpetamist hüpomagneseemia 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.

#### *Puusa, randme ja lüüsisamba murrud*

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pikema perioodi jooksul (>1 aasta), võivad vähesel määral tõsta riski puusa, randme ja lüüsisamba murdude tekkeks, peamiselt eakatel või teiste teadaolevate riskifaktorite olemasolul. Vaatlusuuringud 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.

#### *Sorbitool*

Nolpaza sisaldab sorbitooli. Harvaesineva kaasasündinud fruktoosi talumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **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, näiteks mõned asooli-tüüpi seenevastased preparaadid nagu ketokonasool, itrakonasool ja posakonasool ning teised ravimid nagu erlotiniib.

#### *HIV infektsiooni ravimid (atasanaviir)*

Atasanaviiri ja teiste HIV-infektsiooni ravimite, mille imendumine sõltub pH-st, manustamine 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 INR'i 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.

#### *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.

Muude koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (näiteks kofeiin, teofülliin), CYP2C9 (näiteks piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (näiteks metoprolool) 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.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed pantoprasooli kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomuuringutes on täheldatud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Nolpaza´t võib raseduse ajal kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

##### Imetamine

Loomuuringutes on leitud, et pantoprasool eritub piima. On andmeid, et pantoprasool eritub ka inimese rinnapiima. 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.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi ajal võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkel tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ravimi kõrvaltoimeid võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja peavalu, mis tekivad ligikaudu 1% 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.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

<b>Sagedus</b> <b>Organ-</b> <b>süsteemi klass</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia; leukopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (kaasa arvatud anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperlipideemias ja vere lipiididesisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4)
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			
Silma kahjustused		Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja paisumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiinisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksarakkude puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve/eksanteem/eruptioon; nahasügelus	Nõgestõbi; angioödem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem, valgustundlikkus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Puusa-, randme- ja lülisambamurrud (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		
Neerude ja kuseteede häired				Interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse		Günekomastia		

süsteemi ja rinnanäärme häired				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; jõuetus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

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

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

Pantoprasool konverteeritakse mao parietaalrakkude happelises keskkonnas aktiivseks vormiks, kus ta pärsib ensüümi H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -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 H<sub>2</sub>-retseptorite inhibiitoritele põhjustab pantoprasoolravi mao happesuse vähenemise ja seeläbi suurendab gastriinisaldust proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriinisalduse 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.

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamusel juhtudel normaalset taset. Pikaajalisel kasutamisel gastriinisaldus enamikul juhtudel kahekordistub. Liigset suurenemist esineb ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalise ravi korral üksikjuhtudel vähesel kuni mõõdukal määral suureneda 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).

Vastavalt loomkatsete tulemustele ei saa üle ühe aasta kestva pantoprasoolravi 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.

#### Eritumine

Toimeaine metaboliseeritakse peaaegu täielikult maksas. Peamiseks metabolismiteeks on demetüleerimine CYP2C19 poolt, millele järgneb konjugeerimine sulfaadiga, ning teiseks metabolismiteeks on oksüdeerimine CYP3A4 poolt. Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja kliirens ligikaudu 0,1 l/h/kg. Üksikjuhtudel on täheldatud eliminatsiooni aja pikened. 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 desmetüülantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 tundi) ei ole oluliselt pikem kui pantoprasoolil endal.

#### *Patsientide/indiviidide erigrupid*

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.

Neerufunktsiooni kahjustusega (sealhulgas dialüüsiravi 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.

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.

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

#### *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 kartsinogeensusuuringus leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmaos skvamoosrakulisi papilloome. Bensimidasoolid mehhhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni, on hoolikalt uuritud ning nende alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga gastriinitaseme massiivsele kõrgenemisele, 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.

Katseloomadel läbi viidud reproduktsiooniuringutes täheldati vähest 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 gestatsiooniaja kasvades. Selle tagajärjel suureneb pantoprasooli kontsentratsioon loote veres vahetult enne sündi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mannitool,  
Krospovidoon (tüüp B),  
Veevaba naatriumkarbonaat,  
Sorbitool (E420),  
Kaltsiumstearaat.

#### Tableti kate:

Hüpromelloos,  
Povidoon (K25),  
Titaandioksiid (E171),  
Kollane raudoksiid (E172),  
Propüleenglükool,  
Metakrüülhappe-etüülakrülaatkopolümeer,  
Naatriumlaurüülsulfaat,  
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 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  
Sloveenia

## **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**

**Ravimiametis kinnitatud aprillis 2013**