

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza, 40 mg gastroresistentsed tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg pantoprasooli (pantoprasoolnaatriumiseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 36 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Pruunikaskollane, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

*Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest*

- Refluksösofagiit.

*Täiskasvanud*

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest*

Refluksösofagiit

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

*Täiskasvanud*

*H. pylori* eradikatsioon koos kahe sobiva antibiootikumiga

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

juhistest (nt riiklikud ravijuhised). Sõltuvalt individuaalsest ravimresistentsusest võib *H. pylori* hävitamiseks kasutada järgnevaid raviskeeme:

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

Kombineeritud ravi korral *H. pylori* hävitamiseks võetakse teine Nolpaza tablett 1 tund enne õhtusööki. Tavaliselt on kombineeritud ravi kestuseks 7 päeva ning vajadusel võib seda pikendada täiendavalt 7 päevaks, et ravi kogukestuseks on kuni kaks nädalat. Kui haavandi paranemise saavutamiseks on vaja jätkata ravi pantoprasooliga, siis tuleb annuse valikul 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. Üksikujuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Nolpaza tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Maohaavandi korral piisab tavaliselt 4-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine tavaliselt veel pärast 4-nädalast ravi.

#### Kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

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

#### Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid

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

Ravi kestvus Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe patoloogilise hüpersekretsiooniga seotud seisundite korral ei ole piiratud ning seda peab kohandama vastavalt kliinilistele vajadustele.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

##### *Maksakahjustus*

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

nendel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Lapsed*

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

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

#### Manustamisviis

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

### **4.3 Vastunäidustused**

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

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

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Kombineeritud ravi*

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

#### *Seedetrakti pahaloomuline haigus*

Sümptomaatiline vastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hilinemist. Mistahes alarmeerivate sümptomite (nt märkimisväärne planeerimata kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) või maohaavandi või selle kahtluse esinemisel tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus.

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

#### *Samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega*

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

#### *Mõju 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*

Ravi Nolpaza'ga võib veidi suurendada bakterite (nagu *Salmonella*, *Campylobacter* ja *C.difficile*) 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, peeringlus 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 meditsiinietõtjad kaaluma magneesiumi taseme mõtmist enne PPI ravi alustamist ja perioodiliselt ravi kestel.

#### *Luumurrud*

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

#### *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.

#### *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 mõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

#### *Nolpaza sisaldab sorbitooli ja naatriumi*

Ravim sisaldab 36 mg sorbitooli ühes tablettis.

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

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

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Ravimid pH-st sõltuva imendumise farmakokineetikaga*

Maohappe sekretsiooni tugeva ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool takistada teiste ravimite imendumist, mille puhul suukaudsel manustamisel on mao pH oluline faktor, 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 maosisese pH happelisusest, näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.4).

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

#### *Kumariini-tüüpi antikoagulandid (fenprokumoon või varfariin)*

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

#### *Metotreksaat*

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

#### *Muud koostoimeuringud*

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

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

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

Muude koostoimeuringute 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.

#### *Ravimid, mis indutseerivad või inhibeerivad CYP2C19*

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

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

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

### Rasedus

Keskmine hulk rasedate andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et pantoprasool ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on soovitatav Nolpaza kasutamist raseduse ajal vältida.

### Imetamine

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

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Pantoprasool ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Ravimi kõrvaltoimeid võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest. 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.

### Kõrvaltoimete tabel

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

<b>Sagedus</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Organ- süsteemi klass</b>					
Vere ja lümfisüsteemi häired			Agranulotsütoos	Trombotsüto- peenia; leukopeenia; pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (kaasa arvatud anafülaktilised reaktsioonid ja		

			anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemiad ja vere lipiidide sisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneseemia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia <sup>1</sup> ; hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorientatsioon (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired		Peavalu; pearinglus	Maitsetundlikkuse muutused		Paresteesia
Silma kahjustused			Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired	Maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)	Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja paisumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiini-sisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve/eksanteem/erupsioon; nahasügelus	Nõgestõbi; angioödem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem; valgustundlikkus; naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa-, randme- ja lülisambamurrud (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		Elektrolüütide tasakaalu häire tagajärjel tekkiv lihasspasm
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (võimaliku neerupuudulikkuse süvenemisega)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		

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

<sup>1</sup>Hüpokaltseemia koos hüpomagneseemiaga

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

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

### Ravi

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

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid; ATC-kood: A02BC02

### Toimemehhanism

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

Pantoprasool konverteeritakse mao parietaalrakkude happelises keskkonnas aktiivseks vormiks, kus ta pärsib ensüümi H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -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 H<sub>2</sub>-retseptorite inhibiitoritele põhjustab ravi pantoprasooliga 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 suurenedagi 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).

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

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



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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

Farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli farmakokineetika lineaarne nii suukaudse kui veenisisesel 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 eliminatsiooniaja pikenedust. 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 erirühmad*

#### Neeru- ja maksakahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega (sealhulgas dialüüsravi saavad patsiendid) patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. Sarnaselt tervete isikutega on pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsiv aine 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.

#### Eakad

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

#### Teised patsientide erirühmad

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

### Lapsed

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

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Rottidel teostatud kaheaastases kartsinogeensusuuringus leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmaos skvamoosrakulisi papilloome. Bensimidoolide mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni, on hoolikalt uuritud ning nende alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga 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 reproduktsiooniuuringutes 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 A, tüüp B)  
Naatriumkarbonaat  
Sorbitool (E420)  
Kaltsiumstearaat

#### Tableti kate:

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

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

### HDPE purk:

Kõlblikusaeg pärast purgi esmast avamist on 3 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Purk: Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

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

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

Purgis on 100 või 250 gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

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**

mai 2020