

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE (retseptiravimile)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza, 20 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg pantoprasooli (pantoprasoolnaatriumseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 18 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

- 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

Sümpptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus

Soovitav suukaudne annus on üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett ööpäevas. Sümptomite taandumine saavutatakse tavaliselt 2...4 nädala jooksul. Kui sellest ei piisa, saavutatakse tervenemine tavaliselt järgneva 4 nädala jooksul. Kui sümptomite taandumine on saavutatud, on võimalik sümptomite taastumist vastavalt vajadusele võetavale ravile ära hoida annusega 20 mg üks kord ööpäevas. Kui vastavalt vajadusele tehtava raviskeemiga ei ole võimalik sümptomite taastumist küllaldaselt kontrolli all hoida, võib kaaluda üleminekut püsivale raviskeemile.

Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja retsidiivi profülaktika

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Pikaajaliseks raviks soovitatav säilitusannus on üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett ööpäevas. Relapsi tekkimisel võib seda annust suurendada 40 mg-ni ööpäevas. Selleks otstarbeks on soovitatav kasutada Nolpaza 40 mg gastroresistentseid tablette. Relapsi möödumisel tuleb annust uuesti vähendada 20 mg pantoprasoolini ööpäevas.

Täiskasvanud

Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskirühma patsientidel, kellel on vajalik MSPVA pidev kasutamine

Soovitatav suukaudne annus on üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ravimit kasutada suuremas annuses kui 20 mg pantoprasooli ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Lapsed

Alla 12 aasta vanused lapsed

Nolpaza't ei soovitata kasutada alla 12 aastastel lastel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

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.

Samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega

Nolpaza 20 mg tablettide kasutamine mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) poolt põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks on õigustatud ainult patsientidel, kellel on vajadus pidevaks MSPVA-raviks ja kellel on suurenenud risk mao- ja sooletrakti komplikatsioonide tekkeks. Riski suuruse hindamine peaks tuginema individuaalsetele riskifaktoritele, nt kõrge vanus (>65 eluaastat), anamneesis mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand või verejooks seedetrakti ülaosast.

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Seedetrakti pahaloomuline haigus

Sümptomaatiline vastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hiline 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, näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Mõju B₁₂-vitamiini imendumisele

Pantoprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist, tingituna hüpo- või aklorhüüdriast. Seda tuleb arvestada patsientidel, kelle organismis B₁₂-vitamiini varud on vähenenud või kellel on riskifaktorid B₁₂-vitamiini imendumise vähenemiseks pikaajalise ravi korral või kellel esinevad vastavad kliinilised sümptomid.

Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi korral, eeskätt kui raviperiood ületab ühte aastat, tuleb patsiente regulaarselt jälgida.

Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid

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

Hüpomagneesemia

Patsientidel, kes on saanud ravi PPI-ga (nagu pantoprasool) vähemalt kolm kuud ja enamikel juhtudel aasta, on täheldatud rasket hüpomagneesemiat. Võivad tekkida hüpomagneesemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja ventrikulaarne arütmia, kuid nad võivad alata märkamatuks ja jääda tähelepanuta. Enamusel sellistel patsientidel hüpomagneesemia taandus pärast magneesiumivarude täiendamist ja PPI-ga ravi lõpetamist.

Patsientidel, kes eeldatavasti jäävad pikaajalisele ravile või nendel kes võtavad PPI-sid koos digoksiini või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneesemiat (nt diureetikumid), peaksid meditsiinitöötajad kaaluma magneesiumitaseme mõõtmist enne PPI-ga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal.

Luumurrud

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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Kromograniin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Nolpaza'ga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

Nolpaza sisaldab sorbitooli ja naatriumi

Ravim sisaldab 18 mg sorbitooli ühes tablettis.

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

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 antikoagulantid (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 kasvajate ja psoriaasi puhul, võib kaaluda pantoprasooli kasutamise ajutist katkestamist.

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.

Ei saa välistada koostoimet pantoprasooli ja teiste ravimite või ühendite vahel, mis metaboliseeruvad

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

sama ensüümsüsteemi kaudu.

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.

Ravimid, mis indutseerivad või inhibeerivad CYP2C19

CYP2C19 inhibiitorid, nagu 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 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 väärarenguid 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 $< 1/10$)
- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

- 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

Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Organ-süsteemi klass					
Vere ja lümfisüsteemi häired			Agranulotsütoos	Trombotsütopeenia; 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, hüpomagneemia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia ¹ ; 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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiini sisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve/eksanteem/eruptsioon; nahasügelus	Nõgestõbi; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem; valgustundlikkus; naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa-, randme- ja lüüsisambamurrud (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		

¹Hüpokaltseemia 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 kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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 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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

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⁺, K⁺ -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 H₂-retseptorite inhibiitoritele põhjustab ravi pantoprasooliga mao happesuse vähenemise ja seeläbi suurendab gastriinisisaldust proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriinisisalduse 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 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 kuni mõõdukal määral suurened a 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 neuroendokriinikasvajate 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 20 mg suukaudse annuse manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...1,5 mikrogrammi/ml saavutatakse ligikaudu 2,0...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 eliminatsiooniaja pikenemist. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalraku prootonpumbaga ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis ravimi toime (soolhappe sekretsiooni pärssimine) kestusega, mis on märksa pikem.

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Pantoprasooli metaboliidid erituvad peamiselt (ligikaudu 80%) neerude kaudu ning ülejäänud osa eritub väljaheitega. Peamine metaboliit on nii seerumis kui uriinis desmetüülpantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 tundi) ei ole oluliselt pikem kui pantoprasoolil endal.

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 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 3...6 tunnini ja AUC suurenenud 3...5 korda, on ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas tervete isikutega võrreldes suurenenud ainult 1,3 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 eesmaos 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 reproduktsiooniuringutes täheldati vähest fetotoksilist toimet annuste

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

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-etüülakrülaatkopolümeer
Naatriumlaurylsulfaat
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 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.

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

549807

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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE (käsimüügiravimile)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza, 20 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg pantoprasooli (pantoprasoolnaatriumiseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 18 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Pruunikaskollane, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gastroösofageaalse reflukshaiguse vaevuste (kõrvetised ja maohappe tagasivoolusümptomid) lühiaegne ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 20 mg pantoprasooli (üks tablett) ööpäevas.

Sümptomite leevendamiseks võib olla vaja tablette võtta 2...3 järjestikusel päeval. Pärast sümptomite kadumist tuleb ravi katkestada.

Ilma arstiga konsulteerimata ei tohi ravi kesta üle 4 nädala.

Kui sümptomid püsivad pärast 2-nädalast pidevat ravi, peab patsient pöörduma arsti poole.

Patsientide erirühmad

Eakad, neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Eakatel patsientidel ega neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu ei soovitata Nolpaza't alla 18-aastastel lastel ja noorukitel kasutada.

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Manustamisviis

Nolpaza 20 mg gastroresistentseid tablette ei tohi närida ega purustada ning need tuleb sisse võtta tervelt koos veega enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

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

Pantoprasooli ei ole soovitatav manustada samaaegselt HIV proteaasi inhibiitoritega, nagu atasanaviir, nelfinaviir, mille puhul imendumine sõltub maosisese pH happelisusest; see vähendab oluliselt nende biosaadavust (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole:

- kui neil esineb planeerimata kehakaalu langus, aneemia, seedetrakti verejooks, neelamishäired, püsiv oksendamine või veriokse, sest ravi pantoprasooliga võib leevendada raske haiguse sümptome ning edasi lükata selle diagnoosimist. Üaltpoolt juhtudel tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus;
- kui neil on varem esinenud maohaavand või neil on teostatud seedetrakti operatsioon;
- kui nad on seedehäirete või kõrvetiste tõttu saanud sümptomaatilist ravi enam kui 4 nädala vältel;
- kui neil on kollatõbi, maksafunktsiooni halvenemine või maksahaigus;
- kui neil on mõni muu tõsine haigus, mis mõjutab nende üldist tervislikku seisundit;
- kui nad on üle 55-aastased ning nende sümptomid on tekkinud elus esimest korda või kui sümptomite iseloom on hiljuti muutunud.

Patsiendid, kellel on pika aja vältel esinenud korduvad seedehäire või kõrvetiste sümptomid, peavad regulaarselt külastama oma arsti. Eeskätt üle 55-aastased patsiendid, kes võtavad igapäevaselt seedehäire või kõrvetiste raviks mõnda käsimüügiravimit, peavad sellest informeerima oma arsti või apteekrit.

Samaaegselt ei tohi patsiendid kasutada mõnda muud prootonpumba inhibiitorit või H₂-retseptorite antagonistit.

Kui patsiendil on lähiajal plaanis endoskoopiline uuring või väljahingatava õhu urea test, siis tuleb enne selle ravimi võtmist konsulteerida arstiga.

Patsiente tuleb informeerida, et tabletid ei ole mõeldud vaevuste koheseks leevendamiseks.

Sümptomite vähenemine ilmneb tavaliselt pärast ühepäevast ravi pantoprasooliga, aga kõrvetissümptomite täielikuks paranemiseks võib olla vajalik võtta tablette kuni 7 päeva. Patsiendid ei tohi pantoprasooli võtta profülaktilise ravimina.

Seedetrakti bakteriaalsed infektsioonid

Mis tahes põhjusel maohappesuse vähenemisel – sealhulgas ravi korral prootonpumba inhibiitoritega – suureneb seedetraktis tavaliselt elunevate bakterite arv mao limaskestas. Ravi maohappesust vähendavate ravimitega võib veidi suurendada bakterite *Salmonella*, *Campylobacter* või *C. Difficile* poolt põhjustatud infektsioonide tekkeriski.

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.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgiat, 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 tekkimise riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromograniin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Nolpaza'ga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

See ravim on ette nähtud ainult lühiajaliseks kasutamiseks (kuni 4 nädalat) (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb hoiatada ravimite pikaajalise kasutamisega seotud täiendavate riskide suhtes ning rõhutada arstiga konsulteerimise ja regulaarse jälgimise vajalikkust.

Pikaajalisel kasutamisel tuleb võtta arvesse järgmisi täiendavaid riske:

Mõju B12-vitamiini imendumisele

Pantoprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib vähendada B12-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või akloorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvesse võtta patsientidel, kellel B12-vitamiini sisaldus kehas või imendumine on vähenenud pikaajalise ravi tulemusena, või vastavate kliiniliste sümptomite tekkimisel.

Luumurd

Prootonpumba inhibiitorid, eriti suurtes annustes ja pikaajalisel kasutamisel (> 1 aasta), võivad veidi suurendada reieluukaela-, randme- ja lülisambamurdude riski, valdavalt vanematel inimestel või teiste teadaolevate riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringute kohaselt võivad prootonpumba inhibiitorid suurendada üldist luumurdude riski 10...40%. See suurenemine võib osaliselt tuleneda ka teistest riskiteguritest. Osteoporoosi riskiga patsiente tuleb ravida kehtivate ravijuhendite kohaselt ja nad peavad tarbima piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

Hüpomagneseemia

Prootonpumba inhibiitoritega, nt pantoprasooliga, vähemalt kolme kuu jooksul ja enamikul juhtudel aasta jooksul ravitavatel patsientidel esines rasket hüpomagneseemiat. Võib tekkida raskeid hüpomagneseemia nähte, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata vähehaaval ja jääda tähelepanuta. Enamikul hüpomagneseemiaga patsientidest paranes see pärast magneesiumilisandite kasutamist ja ravi lõpetamist prootonpumba inhibiitoriga.

Patsientidel, kes jäävad eeldatavalt pikaajalisele ravile või kes kasutavad prootonpumba inhibiitoreid koos digoksiiniga või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), peavad tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumi sisalduse määramist enne ravi alustamist prootonpumba inhibiitoriga ja perioodiliselt ravi ajal.

Nolpaza sisaldab sorbitooli ja naatriumi

Ravim sisaldab 18 mg sorbitooli ühes tablettis.

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

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

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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

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 proteaasi inhibiitorid

Pantoprasooli manustamine samaaegselt HIV proteaasi inhibiitoritega, nagu atasanaviir, nelfinaviir, mille puhul imendumine sõltub maosisese pH happelisusest, on vastunäidustatud; see vähendab oluliselt nende biosaadavust (vt lõik 4.3).

Kumariini-tüüpi antikoagulandid (fenprokumoon või varfariin)

Kuigi kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole samaaegsel manustamisel koos fenprokumooni ega 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.

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 kasvajate ja psoriaasi puhul, võib kaaluda pantoprasooli kasutamise ajutist katkestamist.

Muud koostoimeuuringud

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

Koostoime uuringutes karbamasepiini, kofeiini, diasepaami, diklofenaki, digoksiini, etanooli, glibenklamiidi, metoprolooli, naprokseeni, nifedipiini, fenütoiini, piroksikaami, teofüllüüni ning levonorgestreeli ja etüüülöstradiooli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Siiski ei saa välistada koostoimeid teiste sama ensüümsüsteemi kaudu metaboliseeruvate ravimite ja ainetega.

Koostoimeid samaaegselt kasutatavate 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. Loomkatsetes on täheldatud reproduktiivset toksilisust. Prekliinilistes uuringutes ei ole täheldatud viljakust vähendavat ega teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Pantoprasooli võib raseduse ajal kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

Imetamine

Pantoprasool/metaboliidid imenduvad rinnapiima. Pantoprasooli toime vastsündinutele/imikutele on teadmata. Nolpaza't ei tohi kasutada imetamise ajal.

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nolpaza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võivad ravimi kasutamisel tekkida sellised kõrvaltoimed nagu näiteks pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkel ei tohi patsiendid juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete tabel

Pantoprasooliga esinenud kõrvaltoimed on toodud allpool.

Alljärgnevas tabelis on kõrvaltoimed esitatud MedDRA 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).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

Organ-süsteemi klass	Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos	Trombotsütopeenia; 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, hüpomagneemia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia ¹ ; hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired			Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorientatsioon (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi			Peavalu;	Maitsetundlikkuse		Paresteesia

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

häired		pearinglus	muutused		
Silma kahjustused			Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired	Maopõhja näärmete polüübid (hea- loomulised)	Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja paisumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (transaminaasid, gammaglutamüül- transferaas)	Vere bilirubiini sisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve/ eksanteem/ eruptioon; nahasügelus	Nõgestõbi; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem; valgustundlikkus; naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa-, randme- ja lülisamba- murrud	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		

¹Hüpokaltseemia 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

Ravi

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole ta eriti dialüüsiv.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, protonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02BC02

Toimemehhanism

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

Pantoprasool konverteeritakse mao parietaalrakkude happelises keskkonnas aktiivseks vormiks, kus ta pärsib ensüümi H⁺, K⁺-ATPaasi, st mao soolhappe produktsiooni viimast etappi.

Pärssiv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse kõrvetistest ja happerefluksi sümptomitest vabanemine 1 nädala jooksul. Pantoprasool vähendab mao happesust ja kutsub seeläbi esile plasma gastriinisisalduse suurenemise vastavalt happesuse langusele. Gastriinisisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalselt, võib ta mõjutada soolhappe sekretsiooni sõltumatult stimulatsioonist teiste ainete poolt (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin). Toime on ühesugune nii toimeaine suu kaudu kui veeni manustamisel.

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamusel juhtudel normaalset taset. Pikaajalisel kasutamisel gastriini tase enamikul juhtudel kahekordistub. Ülemäärast suurenemist esineb ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalisel ravil üksikjuhtudel veidi kuni mõõdukalt suureneda spetsiifiliste endokriinrakkude arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Senini läbi viidud uuringutes ei ole inimesel täheldatud kartsinoidi eelse seisundi (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoidi teket, mida on leitud loomuringutes (vt lõik 5.3).

Kliiniline efektiivsus

5960 gastroösofageaalse refluksaigusega (GERD) patsienti, keda raviti 20 mg pantoprasooli monoterapiaga, hõlmanud 17 uuringu retrospektiivses analüüsis hinnati happerefluksiga kaasnevaid sümptome, nagu näiteks kõrvetised ja happe regurgitatsioon, standardiseeritud metodoloogia abil. Analüüsi valitud uuringutes pidi olema vähemalt üks refluksisümptomite registreerimine 2 nädalat pärast ravi alustamist. GERD-i diagnoos nimetatud uuringutes põhines endoskoopilisel uuringul, välja arvatud üks uuring, milles patsientide lülitamine uuringusse põhines üksnes sümptomitel.

Nimetatud uuringutes oli pantoprasooli grupis patsientide osakaal, kes vabanesid 7-päevase raviga täielikult kõrvetistest, vahemikus 54,0% kuni 80,6%. 14- ja 28-päevase ravi järel vabanes täielikult kõrvetistest vastavalt vahemikus 62,9% kuni 88,6% ja 68,1% kuni 92,3% patsientidest.

Happelise regurgitatsiooni sümptomitest vabanemise osas täheldati kõrvetistele sarnaseid tulemusi. Pärast 7-päevast ravi vabanes happelise regurgitatsiooni sümptomitest täielikult vahemikus 61,5% kuni 84,4% patsientidest, pärast 14-päevast ravi vahemikus 67,7% kuni 90,4% patsientidest ja pärast 28-päevast ravi vahemikus 75,2% kuni 94,5% patsientidest.

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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

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.

Pantoprasool oli kõigis uuringutes parem kui platseebo või H₂-retseptorite antagonistid. Happelise refluksi sümptomitest vabanemine ei sõltunud nimetamisväärselt GERD-i staadiumist ravi alustamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pantoprasooli farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui ka korduva manustamise korral. Annustevahemikus 10...80 mg oli pantoprasooli plasmakineetika lineaarne nii suukaudse kui veenisese manustamise järgselt.

Imendumine

Pantoprasool imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Absoluutne biosaadavus tableti manustamisel on ligikaudu 77%. Keskmiselt saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 1...1,5 mikrogrammi/ml ühekordse 20 mg annuse suukaudse manustamise järgselt ligikaudu 2,0...2,5 tunni pärast (T_{max}) ja need väärtused jäävad püsima pärast korduvat manustamist. Samaaegne söömine ei mõjutanud biosaadavust (AUC või C_{max}), aga suurendas maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja pikendamise (T_{lag}) varieeruvust.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 0,15 l/kg ja seondumine plasmavalkudega ligikaudu 98%.

Biotransformatsioon

Pantoprasool metaboliseeritakse peaaegu täielikult maksas.

Eritumine

Kliirens on ligikaudu 0,1 l/h/kg ja terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ligikaudu 1 tund. Kliinilistes uuringutes täheldati üksikjuhtudel eliminatsiooni pikendamist. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalraku prootonpumpadega ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis toime (soolhappe sekretsiooni pärssimise) palju pikema kestusega.

Pantoprasooli metaboliidid erituvad peamiselt (ligikaudu 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.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (sealhulgas dialüüsi saavatel patsientidel, sest see eemaldab verest väga väheses koguses pantoprasooli) ei ole annuse vähendamine vajalik. Sarnaselt tervete isikutega on pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on pikem (2...3 h), on eritumine siiski kiire ja ravimi kumuleerumist ei toimu.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel (klass A, B ja C Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) pikenes pantoprasooli poolväärtusaeg 3...7 tunni võrra ja AUC suurenes 3...6 korda, samas suurenes C_{max} tervete vabatahtlikega võrreldes ainult 1,3 korda.

Eakad

Vähesel AUC ja C_{max} tõusul eakatel vabatahtlikel noorematega võrreldes ei ole samuti kliinilist tähtsust.

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

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 eesmao soomusrakulisi papilloome. Mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni substitueeritud bensimidiasoolide toimel, 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 närilistel täheldati maksakasvajate esinemissageduse tõusu rottidel (ainult ühes uuringus) ja emastel hiirtel ning seda tõlgendati kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

Rottidel, kellele manustati ravimit suurtes annustes (200 mg/kg) kaheaastase uuringu ajal, täheldati kilpnäärme kasvajate esinemissageduse vähest suurenemist. Nende kasvajate esinemist seostatakse pantoprasoolist põhjustatud muutustega türoksiini lammutamises roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole oodata kahjulikke toimeid kilpnäärmele.

Katseloomadel (rottidel) läbi viidud uuringutes oli NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) tasemeks embrüotoksilisuse aspektist 5 mg/kg. Uuringutest ei ole ilmnunud 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-etüülakrülaatkopolümeer
Naatriumlaurylsulfaat
Polüsorbaat 80
Makrogool 6000
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendis on 7 gastroresistentset tabletti.

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

549807

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

- selgitus – 7 tk pakendis – käsimüügiravim
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis – retseptiravim