

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pantul, 40 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab: 40 mg pantoprasooli (vastab 45,1 mg pantoprasoolnaatriumseskvihüdraadile)

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 76,85 mg maltitooli, 0,69 mg letsitiini (pärineb sojaõlist) ja 3,4 mg naatriumi (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Kollane, ovaalne 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 *Helicobacter 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 Pantul 40 mg tablett ööpäevas. Üksikujuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Pantul 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Refluksösofagiidi ravimiseks on vajalik tavaliselt 4-nädalane raviperiood. Kui see ei ole piisav, saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 4 nädala jooksul.

Täiskasvanud

***Helicobacter pylori* eradikatsioon kombineerituna kahe antibiootikumiga**

Mao- või kaksteistsõrmikuhaavandi korral, mille puhul on kindlaks tehtud *Helicobacter pylori* infektsioon, tuleb mikroorganismi hävitamiseks kasutada kombineeritud ravi. Mikroobide resistentsuse ning antibakteriaalsete ravimite kasutamise ja väljakirjutamise osas tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest juhistest (nt riiklikud ravijuhised). Sõltuvalt individuaalsest ravimresistentsusest võib *H. pylori* hävitamiseks kasutada järgnevaid kombinatsioone:

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

Kombineeritud ravi korral *H. pylori* hävitamiseks tuleb võtta teine Pantul 40 mg tablett 1 tund enne õhtusööki. Üldiselt on kombineeritud ravi kestus 7 päeva ja seda võib pikendada täiendavalt 7 päevaks nii, et ravi kogukestuseks on kuni kaks nädalat. Kui haavandi paranemise saavutamiseks on näidustatud ravi jätkamine pantoprasooliga, tuleb annuse valikul juhinduda mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi raviks soovitatavatest annustest.

Kui kombineeritud ravi ei ole vajalik, s.t. et *H. pylori* uuringutulemus patsiendil on negatiivne, siis kehtivad Pantul 40 mg monoterapia korral järgmised juhised:

Maohaavandi ravi

Soovitatav annus on üks Pantul 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Pantul 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Maohaavandite ravimiseks on vajalik tavaliselt 4-nädalane raviperiood. Kui see ei ole piisav, saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 4 nädala jooksul.

Kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Üks Pantul 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Pantul 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Kaksteistsõrmikuhaavand paraneb üldiselt 2-nädalase raviga. Kui see 2-nädalane raviperiood ei ole piisav, saavutatakse paranemine peaaegu kõikidel juhtudel täiendava 2 nädala jooksul.

Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajaliseks raviks peavad patsiendid alustama ravi annusega 80 mg ööpäevas (kaks Pantul 40 mg tabletti). Seejärel võib maohappe sekretsiooni mõõtmistulemuste alusel vajadusel annust tiitrida suuremaks või väiksemaks. Ööpäevas 80 mg ületavate annuste korral tuleb annus jagada ning manustada kaks korda ööpäevas. Ajutiselt võib annust suurendada üle 160 mg pantoprasoolini ööpäevas, kuid seda ei tohi teha kauem kui adekvaatseks happe regulatsiooniks vajalik on.

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

Patsientide erigrupid

Lapsed vanuses kuni 12 aastat

Pantul 40 mg ei soovitata laste vanuses kuni 12 aastat, sest andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta selles vanuserühmas on piiratud.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ületada annust 20 mg pantoprasooli ööpäevas (üks Pantul 20 mg tablett). Pantul 40 mg tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooni kombineeritud ravis mõõduka või raske maksatalitluse häirega patsientidel, sest praegu puuduvad andmed Pantul 40 mg efektiivsuse ja ohutuse kohta nende patsientide kombineeritud ravis (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Pantul 40 mg tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooni kombineeritud ravis kahjustatud neerutalitlusega patsientidel, sest praegu puuduvad andmed Pantul 40 mg efektiivsuse ja ohutuse kohta nende patsientide kombineeritud ravis.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide, soja, maapähklite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või kombineeritud ravimite suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

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

Kombineeritud ravi

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

Hoiatussümptomite korral

Mistahes hoiatussümptomi (nt märkimisväärne soovimatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) korral ja maohaavandi või selle kahtluse korral tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus, sest ravi pantoprasooliga võib leevendada sümptomeid ning edasi lükata diagnoosimist.

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

Samaaegne ravi atasanaviiriga

Samaaegset ravi atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitoritega ei soovitata (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori samaaegne manustamine on vältimatu, 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 B12-vitamiini imendumisele

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga ja teiste pikaajalist ravi nõudvate maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisunditega patsientidel võib pantoprasool, nagu kõik maohappe sekretsiooni blokeerivad ravimid, vähendada B12-vitamiini (tsüanokobalamiini) imendumist tingituna hüpo- või aklorhüüdriast. Seda peab arvestama patsientidel, kellel organismi vitamiinivarud on vähenenud või kellel on riskitegurid B12-vitamiini vähenenud imendumiseks pikaajalise ravi korral või kellel esinevad vastavad kliinilised sümptomid.

Pikaajaline ravi

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

Bakterite põhjustatud seedetrakti infektsioonid

Pantoprasool võib sarnaselt kõigi prootonpumba inhibiitoritega (PPI) eeldatavalt suurendada seedetrakti ülaosa normaalse mikrofloora arvukust. Ravi Pantul 40 mg gastroresistentsete tablettidega võib vähesel määral suurendada bakterite, nagu *Salmonella*, *Campylobacter* ja *C. Difficile*, põhjustatud seedetrakti infektsioonide riski.

Hüpomagneseemia

Teatatud on raskekujulise hüpomagneseemia tekkest patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega nagu pantoprasool vähemalt kolm kuud ja enamikul juhtudest aasta. Võivad tekkida hüpomagneseemia tõsised sümptomid, nt väsimus, tetaania, deliirium, tõmblused, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata varjatult ja jääda märkamatuks. Enamikul patsientidest paranes hüpomagneseemia pärast magneesiumi täiendavat manustamist ja ravi katkestamist prootonpumba inhibiitoritega.

Patsientidel, kes eeldatavasti saavad pikaajalist ravi või võtavad prootonpumba inhibiitoreid koos digoksiini või hüpomagneseemiat põhjustavate ravimitega (nt diureetikumid), peavad tervishoiutõtajad kaaluma magneesiumisisalduse mõtmist enne ravi alustamist prootonpumba inhibiitoritega ja perioodiliselt ravi ajal.

Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutada suures annuses ja pikaajaliselt (>1 aasta), võivad mõõdukalt suurendada puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurru riski, eelkõige eakatel või teiste teadaolevate ohutegurite kaasumisel. Jälgimisuuringud viitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada luumuru üldriski 10%...40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teistest riskifaktoritest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peavad saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja manustama piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

Subakuutne naha erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva subakuutse naha erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutõtaja poole, kes peab kaaluma Pantul 40 mg kasutamise katkestamist. Subakuutse naha erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse teke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Mõju laboratoorsetele analüüsidele

Kromogranin A (CgA) taseme tõus võib mõjutada neuroendokriintuumorite laboratoorsete uuringute tulemusi. Mõju vältimiseks tuleb ravi Pantul'iga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA uuringut (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini kontsentratsioon ei ole esmasel mõotmisel referentsvahemikus, tuleb mõotmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitori manustamise katkestamist.

See ravim sisaldab maltitooli

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusesega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab letsitiini

See ravim sisaldab letsitiini, mis pärineb sojaõlist. Maapähklite või soja suhtes allergilised patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pantoprasooli toime teiste ravimite imendumisele

Maohappe sekretsiooni põhjaliku ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool vähendada nende ravimite imendumist, mille biosaadavus sõltub mao pH tasemest, nt mõned asooli-tüüpi seenevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool ja posakonasool, ning teised ravimid, nagu erlotiniib.

HIV infektsiooni ravimid (atasanaviir)

Atasanaviiri ja teiste HIV-infektsiooni ravimite, mille imendumine sõltub pH tasemest, manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega võib oluliselt vähendada nimetatud HIV-infektsiooni ravimite biosaadavust ja mõjutada nende ravimite efektiivsust. Seetõttu prootonpumba inhibiitorite samaaegne manustamine koos atasanaviiriga ei ole 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 (*International Normalised Ratio*) muutuste juhtudest samaaegse ravi jooksul. Seetõttu soovitatakse kumariini-tüüpi antikoagulantidega (nt fenprokumoon või varfariin) ravitavatel patsientidel jälgida protrombiini aega ja INR'i pärast ravi alustamist või lõpetamist pantoprasooliga või pantoprasooli ebaregulaarse kasutamise jooksul.

Metotreksaat

Suures annuses (nt 300 mg) metotreksaadi ja prootonpumba inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on mõnedel patsientidel teatatud metotreksaadi taseme tõusust. Seetõttu tuleb suureannuselisel ravil metotreksaadiga, nt vähi ja psoriaasi korral, kaaluda pantoprasooli manustamise ajutist katkestamist.

Muud koostoimeuuringud

Pantoprasool metaboliseeritakse ulatuslikult maksas tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Peamine metaboolne rada on demetüleerimine CYP2C19 vahendusel ning teiseks metaboolseks rajaks on muuhulgas oksüdeerimine CYP3A4 vahendusel.

Koostoimeuuringutes samal teel metaboliseeritavate ravimitega, nagu karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etüüülöstradioli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Mitmesuguste koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (nt kofeiin ja teofülliin), CYP2C9 (nt piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (nt metoprolool) ega CYP2E1 (nt etanool) vahendusel metaboliseeruvate toimeainete metabolismi ega p-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini imendumist.

Koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega ei ole täheldatud.

Koostoimeuuringuid on läbi viidud ka pantoprasooli samaaegsel manustamisel koos vastavate antibiootikumidega (klaritromütsiin, metronidasool, amoksitsilliin). Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed pantoprasooli kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Pantul 40 mg tablette võib raseduse ajal kasutada ainult vältimatu näidustuse korral.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et pantoprasool eritub piima. On teateid, et pantoprasool eritub inimese rinnapiima. Tuleb otsustada, kas jätkata või lõpetada rinnaga toitmine või ravi Pantul 40 mg tablettidega, arvestades rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ning Pantul 40 mg tablettidega ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Pantoprasooli manustamisel katseloomadele ei leitud tõendeid fertiilsuse kahjustuse kohta (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Võivad tekkida kõrvaltoimed nagu pööritustunne ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimetega patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete teket võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja peavalu, mis mõlemad tekivad ligikaudu 1% patsientidest.

Alljärgnevas tabelis on loetletud pantoprasooliga teatatud kõrvaltoimed, lähtudes järgmisest esinemissageduse klassifikatsioonist:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Sagedusmääratlust ei saa kasutada ühegi turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoime suhtes ning seetõttu on need esitatud sagedusega „teadmata“.

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 (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk) | | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | | | Hüperlipideemia ja lipiidide sisalduse tõus (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused | | Hüponatreemia, hüpomagneseemia (vt lõik 4.4), hüpokaltseemia seoses hüpomagneseemiaga, hüpokaleemia |
| Psühhiaatrilised häired | | | Unehäired | Depressioon (ja selle süvenemine) | Desorientatsioon (ja selle süvenemine) | Hallutsinatsioonid, segasus (eriti eelsoodumusega patsientidel, samuti eelnevalt esinenud sümptomite süvenemine) |
| Närvisüsteemi häired | | | Peavalu, pearinglus | Maitsetundlikkuse häired | | Paresteesia |
| Silma kahjustused | | | | Nägemishäired, hägune nägemine | | |
| Seedetrakti häired | Maopõhja näärmete polüübid (healoomulised) | | Diarröa, iiveldus, oksendamine, pingetunne kõhus ja puhitus, kõhukinnisus, suukuivus, | | | |

| Sagedus | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv | Teadmata |
|---|------|---|---|-----------|---|
| Organ-süsteemi klass | | | | | |
| | | kõhuvalu ja ebamugavustunne kõhus | | | |
| Maksa ja sapiteede häired | | Maksaensüümide aktiivsuse tõus (transaminaasid, γ -GT) | Bilirubiini sisalduse tõus | | Hepatotsellulaarne kahjustus, kollatõbi, hepatotsellulaarne puudulikkus |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Lööve, eksanteem, reljeefne lööve, sügelus | Urtikaaria, angioödeem | | Stevensi-Johnsoni sündroom, Lyelli sündroom, multiforme erüteem, valgustundlikkus, subakuutne naha erütematoosne luupus (vt lõik 4.4) |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Reieluukaela-, randme- või selgroomurd (vt lõik 4.4) | Liigesevalu, lihasvalu | | Elektrolüütide tasakaaluhäiretest põhjustatud korduvad spasmid |
| Neerude ja kuseteede häired | | | | | Interstitsiaalne nefriit (võimaliku süvenemisega neerupuudulikkuseks) |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | | | Günekomastia | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Asteenia, väsimus ja halb enesetunne | Kehatemperatuuri tõus, perifeerne ödeem | | |

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

Süsteemset saadavust kuni 240 mg, manustatuna intravenoosselt 2 minuti jooksul, taluti hästi.

Pantoprasool seondub ulatuslikult valkudega, mistõttu ei ole see kergesti dialüüsitav.

Üleannustamise korral, kui kaasuvad 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 asendatud bensimidiasool, mis pärsib soolhappe sekretsiooni maos parietaalrakkude prootonpumpade spetsiifilise blokaadi teel.

Pantoprasool konverteeritakse selle aktiivseks vormiks parietaalrakkude happesekretsiooni, kus see inhibeerib ensüüme H⁺, K⁺-ATPaas, seega soolhappe produktsiooni lõppstaadiumis maos. Pärssimine sõltub annusest ning mõjutab nii basaali- kui stimuleeritud happesekretsiooni. Enamik patsientidest vabaneb sümptomitest 2 nädala jooksul. Nii nagu ka teiste prootonpumba inhibiitorite ja H₂-retseptorite inhibiitorite puhul, vähendab pantoprasool maohappesust, suurendades seega gastriini taset proportsionaalselt happesuse vähenemisega. Gastriini taseme tõus on pöörduv. Pantoprasool seondub ensüümiga rakureseptori tasandi suhtes distaalselt, seega võib see mõjutada soolhappe sekretsiooni teiste ainete (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin) stimulatsioonist sõltumatult. Toime on ühesugune, olenemata sellest, kas ravimit manustada suukaudselt või veenisiseselt.

Tühja kõhu korral gastriini tase tõuseb pantoprasooli toimel. Lühiajalisel kasutamisel see ei ületa enamasti normi ülemist piiri. Pikaajalisel kasutamisel gastriini tase kahekordistub enamikul juhtudest. Liigne tõus tekib siiski vaid üksikjuhtudel. Seetõttu on pikaajalise ravi jooksul täheldatud mao spetsiifiliste endokriinrakkude arvu vähest või mõõdukat suurenemist vaid vähestel juhtudel (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Senini inimestel läbi viidud uuringutes ei ole siiski täheldatud loomkatsetes leitud kasvajaelseid seisundeid (atüüpiline hüperplaasia) või maovähki (vt lõik 5.3)

Maohappe eritumist pärssivate ravimite mõjul suureneb gastriini kontsentratsioon vastusena vähenenud happesekretsioonile. Maohappesuse vähenemise mõjul suureneb ka CgA kontsentratsioon. CgA kõrgeenenud kontsentratsioon võib mõjutada neuroendokriintuumorite laboratoorsete uuringute tulemusi.

Kirjanduses avaldatud olemasolevad tõendid viitavad sellele, et prootonpumba inhibiitorite manustamine tuleb katkestada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA uuringut. See võimaldab prootonpumba inhibiitorist tingitud CgA kõrgeenenud kontsentratsioonil langeda tagasi normvahemikku.

Loomkatsete tulemuste põhjal ei saa täielikult välistada üle ühe aasta kestva pikaajalise pantoprasooliga ravi mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele ja maksaensüümide aktiivsusele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pantoprasool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse isegi ühe ühekordse 20 mg annuse suukaudse manustamise järgselt. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas vahemikus ligikaudu 2...3 mikrogrammi/ml saavutatakse manustamisjärgselt keskmiselt ligikaudu 2,5 tunniga ja need väärtused jäävad muutumatuks pärast korduvat manustamist. Farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli kineetika vereplasmas lineaarne nii suukaudse kui veenisisesel manustamise järgselt. Tabletina manustamisel oli mõõdetud absoluutne biosaadavus ligikaudu 77%. Samaaegne söömine ei mõjuta kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC), maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas ja seeläbi biosaadavust. Manustamisel koos toiduga suureneb üksnes nende saabumise aja varieeruvus.

Jaotumine

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

Eritumine

Pantoprasool metaboliseeritakse peaaegu täielikult maksas. Peamiseks metaboolseks rajaks on demetüleerimine CYP2C19 vahendusel, millele järgneb konjugeerimine sulfaadiga, ning teiseks metaboolseks rajaks on oksüdeerimine CYP3A4 vahendusel. Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja kliirens on ligikaudu 0,1 l/h/kg. Üksikutel juhtudel on patsientidel täheldatud aeglustunud eliminatsiooni. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalrakkude 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 desmetüülantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 h) ei ole palju pikem kui pantoprasoolil.

Omadused patsientide erirühmades

Ligikaudu 3% Euroopa elanikkonnast puudub funktsioneeriv CYP2C19 ensüüm ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nimetatud indiviididel ilmselt katalüüsib pantoprasooli metabolismi peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg pantoprasooli ühekordse annuse manustamist oli vereplasmas mõõdetud kontsentratsioonikõvera alune keskmine pindala (AUC) aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 6 korda suurem kui funktsioneeriva CYP2C19 ensüümiga indiviididel (kiired metaboliseerijad). Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon oli aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 60% võrra kõrgem. Need tulemused ei oma tähendust pantoprasooli annustamise jaoks.

Neerutalitluse kahjustusega (k.a dialüüsravi saavatel) patsientidel ei soovitata annuse vähendamist. Sarnaselt tervete isikutega on pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsiv ainult väga väikeses koguses. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on mõõdukalt pikenenud (2...3 t), on eritumine siiski kiire ja ravimi kumuleerumist ei toimu.

Kuigi maksatsirroosiga (klass A ja B Child'i järgi) patsientidel on ravimi poolväärtusaeg pikenenud 7...9 tunnini ja AUC väärtused on suurenenud 5...7 korda, on maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas veidi suurenenud, ainult 1,5 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega.

AUC ja C_{max} kerge suurenemine eakatel vabatahtlikel, võrreldes noorematega, ei ole samuti kliiniliselt oluline.

Lapsed

20 mg või 40 mg pantoprasooli ühekordse suukaudse manustamise järel lastele vanuses 5...16 aastat olid AUC ja C_{max} väärtused täiskasvanute vastavate väärtuste vahemikus.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

2-aastases kartsinogeensuse uuringus rottidega leiti neuroendokriinseid uudismoodustisi. Lisaks leiti rottidel mao eesosas lamerakulisi papilloome. Mehhanismi, mis põhjustab asendatud bensimidiasoolidest tingitud maovähi teket, on hoolikalt uuritud ja see võimaldab järeldada, et see on sekundaarne reaktsioon oluliselt tõusnud seerumi gastriini taseme tõttu, mis esineb rottidel pikaajalise ravi korral.

Kaheaastastes uuringutes täheldati rottidel ja emashiirtel maksakasvajate arvukuse suurenemist, mida tõlgendatakse kui pantoprasooli kiire maksaainevahetuse tulemust.

Rottide grupis, kes said kõige suuremat annust (200 mg/kg), täheldati kilpnäärme neoplastiliste muutuste esinemissageduse vähest suurenemist. Nende uudismoodustiste esinemissagedust seostatakse pantoprasoolist tingitud türoksiini lõhustumise muutustega roti maksas. Kuna inimese raviannus on väike, siis ei ole oodata kõrvaltoimeid kilpnäärmele.

Uuringutes ei ilmnenud tõendeid kahjustunud fertiilsuse ega teratogeensete toimete kohta. Ööpäevased annused üle 5 mg/kg põhjustasid rottidel luustiku arengu aeglustumist. Rottidel uuriti pantoprasooli võimet läbida platsentat ning ilmnes, et see on suurem tiinuse hilisemas faasis. Selle tulemusena suureneb pantoprasooli kontsentratsioon lootes veidi aega enne sündi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

maltitool (E 965)
krospovidoon, B tüüp
karmelloosnaatrium
veevaba naatriumkarbonaat
kaltsiumstearaat

Tableti kate

polüvinüülalkohol
talk
titaandioksiid (E 171)
makrogool 3350
sojaletsitiin (E 322)
kollane raudoksiid (E 172)
veevaba naatriumkarbonaat
metakrüülhappe-etüülakrülaat kopolümeer (1:1)
naatriumlaürüülsulfaat
polüisorbaat 80
trietüültsitraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Alu-alu blister: 3 aastat
HDPE pudel: 3 aastat.

Pärast pudeli esmast avamist kasutada 3 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

oPA/Alu/PVC/Alu blister
HDPE pudelid PP sulguri, pitservõru ja niiskust imava ainega

Pakendi suurused

Blisterpakendis on 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 või 100 gastroresistentset tabletti.

HDPE pudelis on 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 või 100 gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma G.m.b.H.
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

584008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.05.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.12.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2019