

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pantoprazole Actavis, 20 mg gastroresistentsed tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg pantoprasooli (naatriumseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Ellipsikujuline, kaksikkumer, helekollane gastroresistentne 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 ning noorukid alates 12 aasta vanusest*

Sümpptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus

Soovitav suukaudne annus on üks Pantoprazole Actavis 20 mg tablett ööpäevas. Sümptomite taandumine saavutatakse tavaliselt 2...4 nädala jooksul. Kui sellest ei piisa, saavutatakse sümptomitest vabanemine tavaliselt täiendava 4-nädalase ravi jooksul. Kui sümptomite taandumine on saavutatud, on võimalik sümptomite taastumist ära hoida, võttes vastavalt vajadusele pantoprasooli ühe tableti annuses 20 mg üks kord ööpäevas. Kui vastavalt vajadusele võetava raviga ei ole võimalik sümptomite taastumist piisavalt kontrolli all hoida, tuleks kaaluda üleminekut pidevale raviskeemile.

Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja retsidiivi profülaktika

Pikaajaliseks raviks soovitav säilitusannus on üks Pantoprazole Actavis 20 mg tablett ööpäevas, mida võib retsidiivi tekkimisel suurendada 40 mg-ni ööpäevas. Selleks on saadaval Pantoprazole Actavis 40 mg. Retsidiivi möödumisel vähendatakse annust uuesti 20 mg pantoprasoolini.

*Täiskasvanud*

Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisest tingitud mao- ja

kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine patsientidel, kes vajavad pikaajalist ravi MSPVA-dega. Soovitatav suukaudne annus on üks Pantoprazole Actavis 20 mg tablett ööpäevas.

#### *Maksakahjustus*

Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei tohi ületada annust 20 mg pantoprasooli ööpäevas (vt lõik 4.4).

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vajalik annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vajalik annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Ohutus- ja efektiivsusandmete vähesuse tõttu selles vanusegrupis ei soovitata Pantoprazole Actavis 20 mg alla 12-aastastel lastel kasutada (vt lõik 5.2).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide 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 Pantoprazole Actavis'ega katkestada (vt lõik 4.2).

#### Samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega

Pantoprasooli 20 mg tablettide kasutamine 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 kaksteistsõrmikuhaavand või seedetrakti ülaosa verejooks.

#### Seedetrakti pahaloomuline haigus

Sümptomaatiline vastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hilinemist. Alarmeerivate sümptomite (oluline planeerimata kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) esinemisel või kui esineb maohaavand või selle kahtlus, 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 happelisest mao pH-st, nagu näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

#### Mõju B<sub>12</sub>-vitamiini imendumisele

Pantoprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib vähendada vitamiin B<sub>12</sub> (tsüanokobalamiin) imendumist tingituna hüpo- või aklorhüüdiast. Seda tuleb arvestada patsientidel,

kelle organismi vitamiin B<sub>12</sub> varud on vähenenud või kellel on riskifaktorid vitamiin B<sub>12</sub> vähenenud imendumiseks 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 pantoprasooliga võib veidi suurendada bakterite, nagu näiteks *Salmonella* ja *Campylobacter* või *C. difficile*, poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

#### Hüpomagneseemia

Patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega, nagu pantoprasool, vähemalt kolm kuud, ja enamikul juhtudel aasta, on teatatud raskekujulise hüpomagneseemia tekkest. Võivad esineda hüpomagneseemia tõsiseid ilminguid, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja vatsakeste arütmia, kuid need võivad alata varjatult ja jääda tähelepanuta. Enamikul patsientidest paranes hüpomagneseemia pärast magneesiumi täiendavat manustamist ja ravi lõpetamist prootonpumba inhibiitoritega.

Patsientide puhul, kes peavad olema pikaajalisel ravil või kes võtavad prootonpumba inhibiitoreid koos digoksiini või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), peavad tervishoiutõtjad kaaluma magneesiumi taseme mõõtmist enne ravi prootonpumba inhibiitoritega ja perioodiliselt ka ravi ajal.

#### Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui kasutada suurtes annustes ja pika perioodi jooksul (> 1 aasta), võivad vähesel määral suurendada puusa-, randme- ja lülisamba murdude tekkeriski, peamiselt eakatel või teiste riskitegurite olemasolul. Jälgimisuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist luumurdude riski 10...40%. Osa nendest murdudest võivad olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peavad saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja tarbima piisavalt 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 tervishoiutõtja poole, kes peab kaaluma Pantoprazole Actavis'e kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse teke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

#### Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Pantoprazole Actavis'ega 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.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, 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, millede 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 happelisest mao pH-st, nagu 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). Samas 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 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 (karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etinüülöstradioli 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 ja 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.

Koostoimeuringud on läbi viidud ka 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 langetada PPI-de plasmakontsentratsiooni, mis metaboliseeruvad nende ensüümsüsteemide kaudu.

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

### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et pantoprasool ei põhjusta vääringuid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida pantoprasooli kasutamist raseduse ajal.

#### Imetamine

Loomkatsetes on leitud, et pantoprasool eritub piima. Andmed pantoprasooli eritumisest inimese rinnapiima on puudulikud, kuid on teatatud pantoprasooli eritumisest inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsustada rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine pantoprasooliga, arvestades imetamise kasu lapsele ja pantoprasooli ravi kasu naisele.

#### 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 kõrvaltoimed, nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkel ei tohi patsient juhtida autot ega käsitseda masinaid.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimeid võib tekkida ligikaudu 5% patsientidest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja peavalu, mis tekivad ligikaudu 1% patsientidest.

Alljärgnevas tabelis on pantoprasooliga esinenud kõrvaltoimed esitatud järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni kohaselt:

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravimi turuletulekujärgse kogemuse käigus registreeritud kõrvaltoimete puhul ei ole võimalik hinnata nende esinemissagedust, seetõttu on nende puhul kasutatud terminit „teadmata“.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

<b>Esinemissagedus</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	Leukopeenia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemiad ja lipiidide sisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool), kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4), hüpokaltseemia <sup>(1)</sup>

Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorienteeritus (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus	Maitsetundlikkuse häired		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, maksarakkude puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve/eksanteem/erupsioon; sügelus	Nõgestõbi, angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, Lyell'i sündroom, valgustundlikkus, naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa-, randme- või lülisamba murrud (vt lõik 4.4)	Liigesvalu, lihasvalu		Lihasspasmid <sup>(2)</sup>
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (võimaliku progresseerumisega neeru- puudulikkuseks)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, jõuetus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus, perifeersed tursed		

<sup>(1)</sup> Hüpokaltseemia on seotud hüpomagneseemiaga.

<sup>(2)</sup> Lihase krampid tekivad elektrolüütide tasakaaluhäire tulemusel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Inimesel ei ole üleannustamise sümptomeid teada.

Intravenoosel manustamisel 2 minuti jooksul olid annused kuni 240 mg hästi talutavad. Kuna pantoprasool on ulatuslikult seondunud valkudega, ei ole see 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 – mao soolhappe produktsiooni viimast etappi. Inhibeeriv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomitest vabanemine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teiste prootonpumba inhibiitoritele ja H<sub>2</sub>-retseptorite inhibiitoritele vähendab ravi pantoprasooliga mao happesust ja seeläbi suureneb gastriini sisaldus proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriini sisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalselt, pärsib ta soolhappe sekretsiooni sõltumatult teiste ainete (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin) stimulatsioonist. Toime on ühesugune nii ravimi suukaudsel kui ka intravenoosel manustamisel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriini sisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamusel juhtudel normaalset taset. Pikaajalisel kasutamisel gastriini tase enamikul juhtudel kahekordistub. Liigset suurenemist esineb ainult üksikjuhtudel. Selliste muutuste tagajärjena on pikaajalise ravi korral vähestel juhtudel täheldatud spetsiifiliste endokriinrakkude arvu kerget kuni mõõdukat suurenemist maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Senini läbi viidud uuringutes ei ole inimesel siiski täheldatud kartsinoidieelse seisundi (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoidi teket, mida on leitud loomuringutes (vt lõik 5.3).

Vastavalt loomkatsete tulemustele ei saa pikaajalise pantoprasooli ravi (üle 1-aastase kestusega) mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele täielikult välistada.

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.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Pantoprasool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 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 ei erine ühekordse ja korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli farmakokineetika vereplasmas lineaarne nii suukaudse kui intravenoosse manustamise järgselt. Tableti manustamisel leiti absoluutne biosaadavus olevat

ligikaudu 77%. Samaaegne söömine ei mõjuta kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC), maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja seeläbi bioaadavust. Manustamisel koos toiduga suureneb üksnes nende saabumise aja varieeruvus.

#### Jaotumine

Pantoprasool seondub plasmavalkudega ligikaudu 98% ulatuses. Jaotusruumala on ligikaudu 0,15 l/kg.

#### Biotransformatsioon

Pantoprasool metaboliseerub peaaegu täielikult maksas. Peamiseks metabolismiteeks on demetüleerimine CYP2C19 poolt, millele järgneb konjugeerimine sulfaadiga, ning teiseks metabolismiteeks on oksüdeerimine CYP3A4 poolt.

#### Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja kliirens ligikaudu 0,1 l/h/kg. Üksikjuhtudel on täheldatud eliminatsiooni aja pikenedust. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalrakkude prootonpumpadega ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis toime (soolhappe sekretsiooni pärssimine) palju pikema kestusega.

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.

#### Eripopulatsioonid

##### *Aeglased metaboliseerijad*

Ligikaudu 3-1 % 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.

##### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega (k.a dialüüsi-) patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. Sarnaselt tervete isikutega on ka neil pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsitav ainult väga vähesel määral. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on mõõdukalt pikenenud (2...3 tundi), toimub eritumine siiski kiiresti ja seega ravimi kumuleerumist organismis ei toimu.

##### *Maksakahjustus*

Kuigi maksatsirroosiga patsientide 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 vabatahtlikega võrreldes suurenenud ainult 1,3 korda.

##### *Eakad*

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

##### *Lapsed*

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

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**



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

2-aastases kartsinogeensuse uuringus rottidel leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks täheldati rottidel esmaos skvamoosrakulisi papilloome. Mao kasvajate tekkemehhanisme bensimidasooli ravi korral on hoolikalt uuritud ning jõutud järeldusele, et kasvajate teke on sekundaarne reaktsioon massiivsele gastriini taseme tõusule, mis tekib rottil pikaajalise suurtes annustes ravi tulemusena. Närilistel teostatud kaheaastastes uuringutes täheldati rottidel ja emastel hiirtel maksakasvajate esinemissageduse tõusu ning seda tõlgendati kui pantoprasooli metabolismi tagajärge maksas.

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

Katseloomadel läbi viidud reproduktsiooniuringutes täheldati vähest fetotoksilist toimet annuste korral, mis ületasid 5 mg/kg. Uuringute andmetel ei ole leidnud kinnitust toksiline toime fertiilsusele ega teratogeenne toime.

Rottidel uuriti ravimi tungimist läbi platsenta ning leiti, et see suureneb gestatsiooni pikenedes. Sellise muutuse tagajärjel suureneb pantoprasooli kontsentratsioon loote veres vahetult enne sündi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mannitool  
Naatriumkarbonaat  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Aluseline butüeeritud metakrülaatkopolümeer (Eudragit E PO)  
Kaltsiumstearaat

#### Tableti katte alus:

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Talk  
Makrogool 400  
Naatriumlaurüülsulfaat

#### Tableti happekindel kate:

Metakrüülhape –etüülakrülaadi kopolümeeri dispersioon  
Propüleenglükool  
Kollane raudoksiid (E172)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Tableti pudel: Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Blister: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tableti pudel (HDPE) PP-korgi ja niiskust imava ainega.  
Alumiinium/alumiinium blisterpakend.

Pakendi suurused  
Blister: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletti.  
HDPE pudel: 30, 100, 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

585608

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.06.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.06.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

November 2019