

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pantoprazole Actavis, 40 mg gastroresistentsed tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg pantoprasooli (naatriumiseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Ellipsikujuline, kaksikkumer, tumekollane gastroresistentne tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

*Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest:*

- Refluksösofagiit.

*Täiskasvanud:*

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Täiskasvanud ning noorukid alates 12 aasta vanusest*

Refluksösofagiit

Üks Pantoprazole Actavis 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Pantoprazole Actavis 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud.

Refluksösofagiidi korral piisab tavaliselt 4-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 4-nädalase ravi jooksul.

*Täiskasvanud*

*Helicobacter pylori* eradikatsioon koos kahe sobiva antibiootikumiga

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

- a) Üks Pantoprazole Actavis 40 mg tablett 2 korda ööpäevas

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

Kombineeritud ravi korral *Helicobacter pylori* hävitamiseks võetakse teine Pantoprazole Actavis'e 40 mg tablett üks tund enne õhtusööki. Tavaliselt on kombineeritud ravi kestuseks 7 päeva ning seda võib pikendada täiendavalt 7 päevaks nii, et ravi kogukestuseks on maksimaalselt kuni kaks nädalat. Kui haavandi paranemise saavutamiseks on vaja jätkata ravi pantoprasooliga, siis tuleb annuse valikul juhinduda mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi raviks soovitatavatest annustest.

Kui kombineeritud ravi ei ole näidustatud, s.t. et patsiendi *Helicobacter pylori* test on negatiivne, siis kehtivad Pantoprazole Actavis 40 mg monoterapia korral järgmised annustamisjuhised:

#### Maohaavandi ravi

Üks Pantoprazole Actavis 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Pantoprazole Actavis 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Maohaavandi korral piisab tavaliselt 4-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 4-nädalase ravi jooksul.

#### Kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Üks Pantoprazole Actavis 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Pantoprazole Actavis 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Kaksteistsõrmikuhaavandi korral piisab tavaliselt 2-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 2-nädalase ravi jooksul.

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

Zollinger-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajaliseks raviks peaksid patsiendid alustama ravi annusega 80 mg ööpäevas (2 tabletti Pantoprazole Actavis 40 mg). Seejärel võib maohappe sekretsiooni mõõtmistulemuste alusel annust tiitrida üles või alla vastavalt vajadusele. 80 mg ööpäevas ületavate annuste korral peab annuse jagama ning manustama kaks korda ööpäevas. Võimalik on annuse ajutine suurendamine üle 160 mg pantoprasooli, kuid seda ei tohi kasutada kauem kui adekvaatseks happesekretsiooni kontrolliks vaja on.

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

#### Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ületada annust 20 mg pantoprasooli ööpäevas (üks tablett 20 mg pantoprasooli). Pantoprazole Actavis 40 mg ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooni kombineeritud raviks patsientidel, kellel esineb mõõdukas kuni raske maksafunktsiooni häire, kuna käesoleval hetkel puuduvad kliinilised andmed Pantoprazole Actavis 40 mg kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta kombineeritud ravis nendel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Pantoprazole Actavis 40 mg ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooni kombineeritud raviks patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni häire, kuna käesoleval hetkel puuduvad kliinilised andmed Pantoprazole Actavis 40 mg kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta kombineeritud ravis nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

#### Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

### Lapsed

Ohutus- ja efektiivsusandmete vähesuse tõttu selles vanusegrupis ei soovitata Pantoprazole Actavis 40 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 katkestada (vt lõik 4.2).

### Kombineeritud ravi

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

### Seedetrakti pahaloomuline haigus

Sümptomaatiline vastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hilinemist. Alarmerivate 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

Zollingeri-Ellissoni sündroomi ja teiste maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisunditega patsientidel, kus on vajalik pikaajaline ravi, võib pantoprasool, nagu ka teised mao happesproduktiooni blokeerivad ravimid, vähendada vitamiin B<sub>12</sub> (tsüanokobalamiin) imendumist, tingituna hüpo- või aklorhüüdriast. Seda peab arvestama patsientidel, kellel organismi varud on vähenenud või kellel on oht B<sub>12</sub>-vitamiini 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.

### Hüpomagneemia

Patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega, nagu pantoprasool, vähemalt kolm kuud, ja enamikul juhtudel aasta, on teatatud raskekujulise hüpomagneemia 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 tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumi taseme mõtmist 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. Uuringud 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 tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Pantoprazole Actavis`e 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

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

#### Naatrium

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, millede puhul suukaudsel manustamisel on mao pH oluline faktor, näiteks mõned asooli-tüüpi seentevastased 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 protrombiinaja tõusust patsientidel, kes saavad PPI-ga samaaegselt ravi varfariini või fenprokumooniga. INR ja protrombiinaja 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 (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 koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (näiteks kofeiin ja teofülliin), CYP2C9 (näiteks piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (näiteks metoprolool) ega CYP2E1 (näiteks etanol) poolt metaboliseeritavate ravimite metabolismi ega p-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini imendumist.

Koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega ei ole täheldatud.

Koostoimeuuringud 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 väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed 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 käsitlemise 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 vere 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.raviamet.ee](http://www.raviamet.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 bensimidasool, mis pärsib maos soolhappe sekretsiooni, blokeerides spetsiifiliselt mao parietaalrakkude prootonpumbad.

Pantoprasool konverteeritakse mao parietaalrakkude happelises keskkonnas aktiivseks vormiks, kus ta pärsib ensüümi H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPaasi – mao soolhappe produktsiooni viimast etappi. Inhibeeriv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaali- 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 ka 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 siiski inimesel 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 40 mg suukaudse annuse manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...3 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 biosaadavust. 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

### *Aeglastel metaboliseerijad*

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.

### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega (k.a dialüüsi-) patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. Sarnaselt tervete isikutega on ka neil pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsiv ainult väga vähesel määral. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on mõeldukalt 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 7...9 tunnini ja AUC suurenenud 5...7 korda, on ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas tervete vabatahtlikega võrreldes suurenenud ainult 1,5 korda.

### *Eakad*

Eakatel vabatahtlikel täheldati noorematega võrreldes AUC ja  $C_{max}$  vähest tõusu, millisel 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 skvamöosrakulisi papilloome. Mao kasvajate tekkemehhanisme bensimidiasooli 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 kilpnäärme kasvajate vähest sagedust. 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 butüleeritud 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 Kõlblikusaeg**

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

Tableti 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**

585708

#### **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