

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pantoprazol-ratiopharm 20 mg, gastroresistentsed tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg pantoprasooli (naatriumseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 38,425 mg maltitooli (vt lõik 4.4) ja 0,345 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Kollane ovaalne tablett. Tableti mõõtmed on ligikaudu 8,2 mm x 4,4 mm.

## 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 ennetamine 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 Pantoprazol-ratiopharm 20 mg 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 ära hoida vastavalt vajadusele võetava pantoprasooli raviga annuses 20 mg üks kord ööpäevas, võttes ühe tableti vajaduse tekkides. Kui vastavalt vajadusele võetava raviga ei ole võimalik sümptomite taastumist piisavalt kontrolli all hoida, tuleks kaaluda üleminekut pidevale raviskeemile.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

### Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja retsidiivi profülaktika

Pikaajaliseks raviks soovitatav säilitusannus on üks Pantoprazol-ratiopharm 20 mg tablett ööpäevas, mida võib retsidiivi tekkimisel suurendada 40 mg-ni ööpäevas. Selleks on saadaval Pantoprazol-ratiopharm 40 mg. Retsidiivi möödumisel vähendatakse annust uuesti 20 mg-ni.

#### *Täiskasvanud*

Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskirühma patsientidel, kes vajavad pidevat MSPVA-ravi

Soovitatav suukaudne annus on üks Pantoprazol-ratiopharm 20 mg tablett ööpäevas.

### Eripopulatsioonid

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

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

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

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

#### *Eakad*

Eakatel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Ebapiisavate ohutus- ja efektiivsusandmete tõttu ei soovitata Pantoprazol-ratiopharm 20 mg kasutada alla 12-aastastel lastel (vt lõik 5.2).

### **Manustamisviis**

Suukaudne.

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, substitueeritud bensimidiasoolide, soja, maapähklite 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, eriti pikaajalise ravi korral. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu korral tuleb ravi pantoprasooliga lõpetada (vt lõik 4.2).

#### *Koosmanustamine MSPVA-dega*

Pantoprazol-ratiopharm 20 mg kasutamine mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) poolt põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks on õigustatud ainult patsientidel, kellel on vajadus pideva MSPVA-ravi järele ning kellel on suurenenud risk seedetrakti tüsistuste tekkeks. Riski suuruse hindamine peaks tuginema individuaalsetele riskifaktoritele, nt kõrge vanus (>65 eluaastat), anamneesis mao- või kaksteistsõrmikuhaavand või verejooks seedetrakti ülaosast.

#### *Mao pahaloomulised protsessid*

Pantoprasool võib alla suruda võimaliku mao pahaloomulise kasvaja sümptomeid ning seetõttu võib haiguse diagnoosimine hilineda. Mistahes hoiatavate sümptomite (nt märkimisväärne tahtmatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) esinemisel ning maohaavandi kahtluse või olemasolu korral tuleb välistada pahaloomulise kasvaja võimalus.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

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

#### *Koosmanustamine HIV proteaasi inhibiitoritega*

Pantoprasooli ei ole soovitatav kasutada koos HIV proteaasi inhibiitoritega (näiteks atasanaviir), mille imendumine sõltub happelisest mao pH-tasemest, sest võib põhjustada nende ravimite biosaadavuse märkimisväärset vähenemist (vt lõik 4.5).

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

Nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib pantoprasool hüpo- või aklorhüüdiast tingitult vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist. Seda peab arvesse võtma patsientidel, kellel on alanenud varud organismis, kellel on riskitegurid B<sub>12</sub>-vitamiini vähenenud imendumiseks pikaajalise ravi korral või kellel täheldatakse vastavaid kliinilisi sümptomeid.

#### *Pikaajaline ravi*

Pikaajalise ravi korral, eriti juhtudel, kui raviperiood on pikem kui üks aasta, tuleb patsiente regulaarselt jälgida.

#### *Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid*

Ravi pantoprasooliga võib veidi suurendada bakterite (nt *Salmonella* ja *Campylobacter* või *C. difficile*) poolt põhjustatud infektsioonide tekkeriski.

#### *Hüpomagneesemia*

Patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega (PPI), nagu pantoprasool, vähemalt kolm kuud (tavaliselt üks aasta), on harva täheldatud rasket hüpomagneesemiat. Hüpomagneesemia võib anda tõsiseid manifestatsioone, nagu nõrkus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja ventrikulaarne arütmia, kuid nende algus võib olla peidetud ning jääda tähelepanuta. Hüpomagneesemia võib viia hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia tekkeni (vt lõik 4.8). Enamusel patsientidest taandus hüpomagneesemia (ja hüpomagneesemiaga seotud hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia) pärast magneesiumi asendusravi ning PPI ravi katkestamist.

PPI pikaajalist ravi vajavatel patsientidel või nendel, kes kasutavad PPI kombinatsioonis digoksiini või hüpomagneesemiat tekitavate ravimitega (nt diureetikumid), tuleb magneesiumi taset seerumis mõõta enne PPI ravi alustamist ning regulaarselt selle ajal.

#### *Luumurrud*

Prootonpumba inhibiitorid, eriti manustatuna suurtes annustes pika aja jooksul (>1 aasta), võivad mõõdukalt tõsta puusa, randme ja lülisamba murdude riski, eelkõige eakatel või teiste määratletud riskitegurite juuresolekul. Vaatlusuuringutes on ilmnenud, et prootonpumba inhibiitorid võivad luumurdude riski üldist taset tõsta 10...40%. Osa sellest tõusust võib tekkida ka teiste riskitegurite tõttu. Suurenenud osteoporoosi riskiga patsiendid peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ning nad peaksid kasutama D-vitamiini ja kaltsiumi piisavas koguses.

#### *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 Pantoprazol-ratiopharm 20 mg kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

#### *Mõju laboratoorsetele analüüsidele*

Kromogranin A (CgA) taseme tõus võib segada neuroendokriintuumorite uuringuid. Selle toime vältimiseks tuleb ravi Pantoprazol-ratiopharm 20 mg'ga katkestada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui algsel määramisel CgA ja gastriini tasemed ei ole langenud referentsvahemikuni, tuleb analüüsi korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitori ärajätmist.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

## Abiained

### *Maltitool*

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### *Naatrium*

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

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

### *Ravimid, mille imendumise farmakokineetika sõltub pH tasemest*

Maohappe sekretsiooni põhjaliku ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool takistada selliste ravimite imendumist, mille suukaudse biosaadavuse oluliseks määrajaks on mao pH tase, näiteks mõned asooli-tüüpi seenevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ning muud ravimid, nagu erlotiniib.

### *HIV proteaasi inhibiitorid*

Pantoprasooli ei ole soovitatav kasutada koos HIV proteaasi inhibiitoritega (näiteks atasanaviir), mille imendumine sõltub happelisest mao pH tasemest, sest võib põhjustada nende ravimite biosaadavuse märkimisväärset vähenemist (vt lõik 4.4).

Kui HIV proteaasi inhibiitori kombineerimist prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatult vajalikuks, siis on soovitatav patsiendi hoolikas kliiniline jälgimine (nt viiruskoormus). Mitte ületada pantoprasooli ööpäevast annust 20 mg. Võimalik, et tuleb kohandada HIV proteaasi inhibiitori annuseid.

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

Pantoprasooli manustamisel koos varfariini või fenprokumooniga ei muutunud varfariini ja fenprokumooni farmakokineetika ega INR. Siiski on teatatud INR tõusust ja protrombiiniaja pikenemisest PPI-ga ravitud patsientidel, kes samaaegselt said varfariini või fenprokumooni. INR tõus ja protrombiiniaja pikenemine võivad põhjustada ebanormaalselt veritsust ja isegi surma. Pantoprasooli koos varfariini või fenprokumooniga kasutavaid patsiente on vaja jälgida INR tõusu ja protrombiiniaja pikenemise suhtes.

### *Metotreksaat*

Prootonpumba inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos metotreksaadi suurte annustega (nt 300 mg) on teatatud metotreksaadi kontsentratsioonide suurenemisest mõnedel patsientidel. Seetõttu võib olla vajalik kaaluda pantoprasooli ajutist ärajätmist selliste haiguste korral, mille raviks on vajalikud metotreksaadi suured annused, näiteks vähk ja psoriaas.

### *Muud koostoimeuuringud*

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

Koostoimeuuringutes nimetatud metabolismiteedega metaboliseeritavate ravimpreparaatidega (näiteks karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etüüülöstradiooli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased preparaadid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Ei saa välistada koostoimeid pantoprasooli ja teiste ravimite või ainete vahel, mis metaboliseeruvad sama ensüümsüsteemi vahendusel.

Mitmesuguste koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (nt kofeiin, teofülliin), CYP2C9 (nt piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (näiteks metoprolol) ja

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

CYP2E1 (näiteks etanool) poolt metaboliseeritavate toimeainete metabolismi ega mõjuta p-glükoproteiiniga seotud digoksiini imendumist.

Samaaegsel antatsiidide ja pantoprasooli kasutamisel koostoimed puudusid.

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

*Ravimid, mis inhibeerivad või indutseerivad CYP2C19*

CYP2C19 inhibiitorid, nagu fluvoksamiin, võivad suurendada pantoprasooli süsteemset ekspositsiooni. Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi pantoprasooli suurte annustega, samuti maksakahjustusega patsientidel võib kaaluda annuse vähendamist.

CYP2D19 ja CYP3A4 ensüümide indutseerijad, nagu rifampitsiin ja liht-naistepunaürt (*Hypericum perforatum*) võivad vähendada sama ensüümisüsteemi vahendusel metaboliseeruvate PPI-de kontsentratsioone plasmas.

#### **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. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida pantoprasooli kasutamist raseduse ajal.

*Imetamine*

Loomkatsed on näidanud, et pantoprasool eritub piima. Puudub piisav teave pantoprasooli eritumise kohta inimese rinnapiima, kuid on teateid, et pantoprasool eritub inimese rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi pantoprasooliga, arvestades imetamise kasu lapsele ja pantoprasooli ravi kasu naisele.

*Fertiilsus*

Loomkatsetes ei esinenud pärast pantoprasooli manustamist fertiilsust kahjustavaid toimeid (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Esineda võivad ravimi kõrvaltoimed, nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende esinemisel ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinaid käsitseda.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ravimi kõrvaltoimed võivad tõenäoliselt esineda ligikaudu 5%-l 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 ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravimi turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimete korral ei ole võimalik rakendada kõrvaltoimete esinemissageduse kriteeriume ja seetõttu on nad esitatud sagedusega „teadmata”.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

Organ-süsteemi klass \ Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Agranulotsütoos	Trombotsütopeenia; leukopeenia; pansütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemias ja vere lipiidide-sisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia; hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia <sup>(1)</sup> ; hüpokaleemia <sup>(1)</sup>
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõigi sümptomite süvenemine)	Desorientatsioon (ja kõigi sümptomite süvenemine)	Hallutsinatsioon; segasusseisund (eriti eelsoodumusega patsientidel ja ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired		Peavalu; pearinglus	Maitsetundlikkuse häired		Paresteesia
Silma kahjustused			Nägemishäired/ hägune nägemine		
Seedetrakti häired	Maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)	Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja pundumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse tõus (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiinitaseme tõus		Hepatotsellulaarne kahjustus; ikterus; hepatotsellulaarne puudulikkus
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); ravimireaktsioon

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

Organ-süsteemi klass \ Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
					koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa, randme ja lülisamba murd (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		Lihasspasmid <sup>(2)</sup>
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (koos võimaliku progresseerumisega neeru-puudulikkuseni)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, väsimus ja halb enesetunne	Keha-temperatuuri tõus; perifeersed tursed		

<sup>(1)</sup> Hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia võivad olla seotud hüpomagneemia tekkega (vt lõik 4.4)

<sup>(2)</sup> Lihasspasmid tekivad elektrolüütide tasakaaluhäire tagajärjel

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

Inimestel üleannustamise sümptomeid ei ole teada.

Süsteemset ekspositsiooni, mida manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul annustega kuni 240 mg, taluti hästi.

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult valkudega, ei ole ta kergelt dialüüsiv.

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 muudetakse aktiivseks vormiks mao parietaalrakkude happelises keskkonnas, 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. Enamikel patsientidel saavutatakse sümptomite taandumine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H<sub>2</sub>-retseptorite inhibiitoritele põhjustab ravi pantoprasooliga maohappesuse vähenemist ja seeläbi

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

suurendab gastriinisisaldust proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriinisisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalsel, võib ta inhibeerida soolhappe sekretsiooni sõltumatult teiste ainete (atsetüülkoliin, histamiin, gastrin) stimulatsioonist. Toime on ühesugune nii ravimi suukaudsel kui veenisisesel manustamisel.

### Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamikel juhtudel normivahemiku ülempiiri. Pikaajalisel kasutamisel gastriinisisaldus enamikel juhtudel kahekordistub. Liigset suurenemist esineb ainult üksikjuhtudel. Selliste muutuste tagajärjel on pikaajalise ravi korral vähestel juhtudel täheldatud spetsiifiliste endokriinrakkude arvu vähest kuni mõõdukat suurenemist maos (lihtne või adenomatoosse hüperplaasia). Seni inimestel läbiviidud uuringutes ei ole siiski täheldatud loomkatsetes leitud vähieelse seisundi (atüüpilise hüperplaasia) ega maovähi teket (vt lõik 5.3).

Pikaajalise pantoprasooli ravi (üle 1-aastase kestusega) mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele ei saa loomkatsete tulemustest lähtudes täielikult välistada.

Antisekretoorsete ravimpreparaatide kasutamisel suureneb gastriini sisaldus seerumis vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA tase tõuseb tingituna mao happesuse vähenemisest. CgA taseme tõus võib segada neuroendokriintuumorite uuringuid.

Olemasolev avaldatud tõendusmaterjal näitab, et ravi prootonpumba inhibiitoritega tuleb katkestada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA määramist. See on vajalik, et CgA tase, mis PPI ravi tõttu võib olla kunstlikult kõrge, langeks tagasi referentsvahemikku.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pantoprasool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub isegi ühekordse suukaudse annuse (20 mg) manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon vahemikus ligikaudu 1...1,5 mikrogrammi/ml saavutatakse keskmiselt ligikaudu 2,0...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 plasmas 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 ega seetõttu ka biosaadavust. Samaaegsel söömisel suureneb üksnes viiteaja varieeruvus.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Toimeaine metaboliseeritakse 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. Üksikutel juhtudel on täheldatud eliminatsiooniaja pikenemist. Kuna pantoprasool seondub spetsiifiliselt parietaalraku prootonpumpadega, ei korreleeru eliminatsiooni poolväärtusaeg oluliselt pikema kestusega toimega (happe sekretsiooni pärssimisega).

Pantoprasooli metaboliitide peamiseks eritusteks on väljutamine neerude kaudu (ligikaudu 80%), ülejäänu eritatakse väljaheitega. Peamiseks metaboliidiks on nii seerumis kui uriinis desmetüülantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Peamise metaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 tundi) ei ole pantoprasooli omast oluliselt pikem.

### Eripopulatsioonid

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim



### *Aeglased metaboliseerijad*

Euroopa elanikkonnast ligikaudu 3%-l puudub funktsionaalne CYP2C19 ensüüm ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Neil inimestel katalüüsib pantoprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg pantoprasooli ühekordse annuse manustamist oli plasma kontsentratsioonikõvera alune keskmine pindala aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 6 korda suurem kui funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga indiviididel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 60% võrra kõrgemad. Need uuringu tulemused ei mõjuta mingil moel pantoprasooli annustamist.

### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirega (sealhulgas dialüüsipatsiendid) patsientidel ei ole annuse vähendamine soovitatav. 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 ravimi kumuleerumist organismis ei toimu.

### *Maksakahjustus*

Kuigi maksatsirroosiga patsientide korral (Child'i järgi klassid A ja B) on poolväärtusajad pikenenud 3...6 tunnini ja AUC väärtused suurenenud 3...5 korda, on maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenenud ainult vähesel määral, 1,3 korda, võrreldes tervete isikutega.

### *Eakad*

Vähene AUC ja  $C_{max}$  väärtuste suurenemine eakatel vabatahtlikel noorematega võrreldes ei ole samuti kliiniliselt olulise tähtsusega.

### *Lapsed*

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

0,8 mg/kg või 1,6 mg/kg pantoprasooli ühekordse veenisese annuse manustamise järel lastele vanuses 2 kuni 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.

Rottidel teostatud 2-aastases kartsinogeensuuringutes leiti neuroendokriinseid kasvaja. Lisaks sellele täheldati rottidel lamerakuliste papilloomide teket eesmaos. Bensimidoolide mehhanismi, mis viib maokasvajate tekkeni, on hoolikalt uuritud ning selle alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga gastriinisisalduse massiivsele suurenemisele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi korral suurte annustega. Kaheaastastes uuringutes närilistega täheldati rottidel ja emastel hiirtel maksakasvajate esinemissageduse suurenemist, mida tõlgendatakse kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

Selles rottide grupis, kellele manustati suurimaid annuseid (200 mg/kg), täheldati kilpnäärme neoplastiliste muutuste esinemissageduse mõningast suurenemist. Nende kasvajate esinemist seostatakse pantoprasooli poolt põhjustatud türoksiini lagundamise muutustega roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole põhjust oodata kahjulikke toimeid kilpnäärmele.

Peri-postnataalses rottide reproduktsiooni uuringus, mille eesmärk oli hinnata luude arengut, täheldati kontsentratsioonidel ( $C_{max}$ ), mis ületasid ligikaudu 2 x inimestel saavutatavaid kliinilisi kontsentratsioone, järglastel toksilisuse tunnuseid (suremus, väiksem keskmine kehamass, väiksem keskmine kaaluüve ja luude kasvu vähenemine). Taastumisfaasi lõpuks olid luude parameetrid kõigil rühmadel sarnased ja ka kehamasside vähenemise suundumus hakkas pärast ravimivaba

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

taastumisperioodi tagasi pöörama. Suremuse suurenemist täheldati ainult võõrutamiselsetel rotipogadel (kuni 21-päeva vanused), mis vastab hinnanguliselt kuni 2-aastastele väikelastele. Selle leiu olulisus laste suhtes ei ole selge. Varasemas peri-postnataalses uuringus rottidel veidi väiksemate annustega kõrvaltoimeid annuses 3 mg/kg ei leitud, võrreldes selle uuringu väikese annusega 5 mg/kg.

Uuringutest ei ole ilmnenud andmeid teratogeensete toimete või toime kohta fertiilsusele. Rottidel uuriti ravimi platsenta läbimist ning leiti, et see suureneb tiinuse kestes. Selle tagajärjel suureneb pantoprasooli kontsentratsioon loote veres vahetult enne sündi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

maltitool (E965)  
krospovidoon tüüp B  
naatriumkarmelloos  
naatriumkarbonaat (E500)  
kaltsiumstearaat

#### *Tableti kate*

polüvinüülalkohol  
talk (E553b)  
titaandioksiid (E171)  
makrogool 3350  
sojaletsitiin (E322)  
kollane raudoksiid (E172)  
naatriumkarbonaat (E500)  
metakrüülhappe-etüülakrülaat kopolümeer (1:1)  
polüsorbaat 80  
naatriumlauryülsulfaat  
trietüülsitraat (E1505)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Alu-Alu blistrid: 4 aastat.

HDPE pudelid: 3 aastat.

HDPE pudelid: Pärast esmast avamist 3 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alu-Alu blisterpakendid

Ümmargused valged HDPE pudelid koos lastekindla polüpropüleenist (PP) korgi ja valget silikageeli sisaldava kuivatusaine kapsliga.

#### Pakendi suurused:

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

15, 20, 28, 30, 30x1, 56, 60, 98, 100, 120 gastroresistentset tabletti (blisterpakendid).  
15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 100, 120 gastroresistentset tabletti (HDPE pudelid).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arco-Str. 3,  
89079 Ulm,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

577008

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.11.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

November 2021

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pantoprazol-ratiopharm 20 mg, gastroresistentsed tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gastroresistentne tablett sisaldab: 20 mg pantoprasooli (naatriumseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 38,425 mg maltitooli (vt lõik 4.4) ja 0,345 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Kollane ovaalne tablett. Tableti mõõtmed on ligikaudu 8,2 mm x 4,4 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### **Annustamine**

Soovitatav suukaudne annus on üks Pantoprazol-ratiopharm 20 mg gastroresistentne tablett ööpäevas. Sümptomite taandumine saavutatakse tavaliselt 2...4 nädala jooksul. Kui sellest ei piisa, peab patsient pöörduma oma arsti poole..

Kui sümptomite taandumine on saavutatud, on võimalik sümptomite taastumist ära hoida vastavalt vajadusele võetava pantoprasooli raviga annuses 20 mg üks kord ööpäevas. Kui vastavalt vajadusele võetava raviga ei ole võimalik sümptomite taastumist piisavalt kontrolli all hoida, peab patsient pöörduma oma arsti poole. Ilma arstiga konsulteerimata ei tohi ravi kesta üle 4 nädala.

#### Eripopulatsioonid

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

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

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

### *Eakad*

Eakatel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

### **Manustamisviis**

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, substitueeritud bensimidiasoolide, soja, maapähklite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Mao pahaloomulised protsessid*

Pantoprasool võib alla suruda võimaliku mao pahaloomulise kasvaja sümptomeid ning seetõttu võib haiguse diagnoosimine hilineda. Mistahes hoiatavate sümptomite (nt märkimisväärne tahtmatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) esinemisel ning maohaavandi kahtluse või olemasolu korral tuleb välistada pahaloomulise kasvaja võimalus.

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

#### *Koosmanustamine HIV proteaasi inhibiitoritega*

Pantoprasooli ei ole soovitatav kasutada koos HIV proteaasi inhibiitoritega (näiteks atasanaviir), mille imendumine sõltub happelisest mao pH tasemest, sest võib põhjustada nende ravimite biosaadavuse märkimisväärset vähenemist (vt lõik 4.5).

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

Nagu kõik happed blokeerivad ravimid võib pantoprasool hüpo- või aklorhüüdriast tingitult vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist. Seda peab arvesse võtma patsientidel, kellel on alanenud B<sub>12</sub>-vitamiini varud organismis või kellel esinevad riskifaktorid B<sub>12</sub>-vitamiini imendumishäirete tekkeks.

#### *Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid*

Ravi pantoprasooliga võib veidi suurendada bakterite (nt *Salmonella* ja *Campylobacter* või *C. difficile*) poolt põhjustatud infektsioonide tekke-riski.

#### *Hüpomagneseemia*

Patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega (PPI), nagu pantoprasool, vähemalt kolm kuud (tavaliselt üks aasta), on harva täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Hüpomagneseemia võib anda tõsiseid manifestatsioone, nagu nõrkus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid nende algus võib olla peidetud ning jääda tähelepanuta. Hüpomagneseemia võib viia hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia tekkeni (vt lõik 4.8). Enamusel patsientidest taandus hüpomagneseemia (ja hüpomagneseemiaga seotud hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia) pärast magneesiumi asendusravi ning PPI ravi katkestamist.

PPI pikaajalist ravi vajavatel patsientidel või nendel, kes kasutavad PPI kombinatsioonis digoksiini või hüpomagneseemiat tekitavate ravimitega (nt diureetikumid), tuleb magneesiumi taset seerumis mõõta enne PPI ravi alustamist ning regulaarselt selle ajal.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

### *Luumurrud*

Prootonpumba inhibiitorid, eriti manustatuna suurtes annustes pika aja jooksul (>1 aasta), võivad mõõdukalt tõsta puusa, randme ja lülisamba murdude riski, eelkõige eakatel või teiste määratletud riskitegurite juuresolekul. Vaatlusuuringutes on ilmnenu, et prootonpumba inhibiitorid võivad luumurdude riski üldist taset tõsta 10...40%. Osa sellest tõusust võib tekkida ka teiste riskitegurite tõttu. Suurenenud osteoporoosi riskiga patsiendid peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ning nad peaksid kasutama D-vitamiini ja kaltsiumi piisavas koguses.

### *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 Pantoprazol-ratiopharm 20 mg kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekkimise riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

### *Mõju laboratoorsetele analüüsidele*

Kromogranin A (CgA) taseme tõus võib segada neuroendokriintuumorite uuringuid. Selle toime vältimiseks tuleb ravi Pantoprazol-ratiopharm 20 mg'ga katkestada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui algsel määramisel CgA ja gastriini tasemed ei ole langenud referentsvahemikuni, tuleb analüüsi korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitori ärajätmist.

### Abiained

#### *Maltitool*

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Naatrium*

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

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

### *Ravimid, mille imendumise farmakokineetika sõltub pH tasemest*

Maohappe sekretsiooni põhjaliku ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool takistada selliste ravimite imendumist, mille suukaudse biosaadavuse oluliseks määrajaks on mao pH tase, näiteks mõned asooli-tüüpi seenevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ning muud ravimid, nagu erlotiniib.

### *HIV proteaasi inhibiitorid*

Pantoprasooli ei ole soovitatav kasutada koos HIV proteaasi inhibiitoritega (näiteks atasanaviir), mille imendumine sõltub happelisest mao pH tasemest, sest võib põhjustada nende ravimite biosaadavuse märkimisväärset vähenemist (vt lõik 4.4).

Kui HIV proteaasi inhibiitori kombineerimist prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatult vajalikuks, siis on soovitatav patsiendi hoolikas kliiniline jälgimine (nt viiruskoormus). Mitte ületada pantoprasooli ööpäevast annust 20 mg. Võimalik, et tuleb kohandada HIV proteaasi inhibiitori annuseid.

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

Pantoprasooli manustamisel koos varfariini või fenprokumooniga ei muutunud varfariini ja fenprokumooni farmakokineetika ega INR. Siiski on teatatud INR tõusust ja protrombiiniaja pikenedisest PPI-ga ravitud patsientidel, kes samaaegselt said varfariini või fenprokumooni. INR tõus ja protrombiiniaja pikenedis võivad põhjustada ebanormaalset veritsust ja isegi surma. Pantoprasooli koos varfariini või fenprokumooniga kasutavaid patsiente on vaja jälgida INR tõusu ja protrombiiniaja pikenedise suhtes.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

### *Metotreksaat*

Prootonpumba inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos metotreksaadi suurte annustega (nt 300 mg) on teatatud metotreksaadi kontsentratsioonide suurenemisest mõnedel patsientidel. Seetõttu võib olla vajalik kaaluda pantoprasooli ajutist ärajätmist selliste haiguste korral, mille raviks on vajalikud metotreksaadi suured annused, näiteks vähk ja psoriaas.

### *Muud koostoimeuuringud*

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

Koostoimeuuringutes nimetatud metabolismiteedega metaboliseeritavate ravimpreparaatidega (näiteks karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etüüülöstradiooli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased preparaadid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Ei saa välistada koostoimeid pantoprasooli ja teiste ravimite või ainete vahel, mis metaboliseeruvad sama ensüümsüsteemi vahendusel.

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

Samaaegsel antatsiidide ja pantoprasooli kasutamisel koostoimed puudusid.

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

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

CYP2C19 inhibiitorid, nagu fluvoksamiin, võivad suurendada pantoprasooli süsteemset ekspositsiooni. Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi pantoprasooli suurte annustega, samuti maksakahjustusega patsientidel võib kaaluda annuse vähendamist.

CYP2D19 ja CYP3A4 ensüümide indutseerijad, nagu rifampitsiin ja liht-naistepunaürt (*Hypericum perforatum*) võivad vähendada sama ensüümsüsteemi vahendusel metaboliseeruvate PPI-de kontsentratsioone plasmas.

## **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*

Loomkatsed on näidanud, et pantoprasool eritub piima. Puudub piisav teave pantoprasooli eritumise kohta inimese rinnapiima, kuid on teateid, et pantoprasool eritub inimese rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi pantoprasooliga, arvestades imetamise kasu lapsele ja pantoprasooli ravi kasu naisele.

### *Fertiilsus*

Loomkatsetes ei esinenud pärast pantoprasooli manustamist fertiilsust kahjustavaid toimeid (vt lõik 5.3).

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Esineda võivad ravimi kõrvaltoimed nagu pearinglus, nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende esinemisel ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinaid käsitseda.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Ravimi kõrvaltoimed võivad tõenäoliselt esineda ligikaudu 5%-l 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 ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravimi turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimete korral ei ole võimalik rakendada kõrvaltoimete esinemissageduse kriteeriume ja seetõttu on nad esitatud sagedusega „teadmata”.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus 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			Hüperlipideemid ja vere lipiidide-sisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia; hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia <sup>(1)</sup> ; hüpokaleemia <sup>(1)</sup>
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõigi sümptomite süvenemine)	Desorientatsioon (ja kõigi sümptomite süvenemine)	Hallutsinatsioon, segasusseisund (eriti eelsoodumusega patsientidel ja ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus	Maitsetundlikkuse häired		Paresteesia
Silma kahjustused			Nägemishäired/hägune nägemine		

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim



Organ-süsteemi klass \ Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Seedetrakti häired	Maopõhja näärmete polüübid (hea-loomulised)	Kõhulahtisus, iiveldus/ oksendamine, kõhupuhitus ja pundumine, kõhukinnisus, suukuivus, valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse tõus (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiinitaseme tõus		Hepatotsellulaarne kahjustus, ikterus, hepatotsellulaarne puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve/ eksanteem/ erupsioon, nahasügelus	Nõgestõbi, angioödem		Stevensi-Johnsoni sündroom, Lyelli sündroom, multiformne erüteem, valgustundlikkus; naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4); ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa, randme ja lülisamba murd (vt lõik 4.4)	Liigesvalu, lihasvalu		Lihasspasmid <sup>(2)</sup>
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (koos võimaliku progresseerumisega neeru-puudulikkuseni)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, väsimus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus, perifeersed tursed		

(1) Hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia võivad olla seotud hüpomagneseemia tekkega (vt lõik 4.4)

(2) Lihasspasmid tekivad elektrolütide tasakaaluhäire tagajärjel

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Inimestel üleannustamise sümptomeid ei ole teada.

Süsteemset ekspositsiooni, kui manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul annustega kuni 240 mg taluti hästi.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult valkudega, 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

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

Pantoprasool muudetakse aktiivseks vormiks mao parietaalrakkude happelises keskkonnas, kus ta pärsib ensüümi H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaasi, s.t. soolhappe produktsiooni viimast etappi maos. Inhibeeriv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomite taandumine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H<sub>2</sub>-retseptorite inhibiitoritele põhjustab ravi pantoprasooliga maohappesuse vähenemist ja seeläbi suurendab gastriinisisaldust proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriinisisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalsel, võib ta inhibeerida soolhappe sekretsiooni sõltumatult teiste ainete (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin) stimulatsioonist. Toime on ühesugune nii ravimi suukaudsel kui veenisisesel manustamisel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamikel juhtudel normivahemiku ülempiiri. Pikaajalisel kasutamisel gastriinisisaldus enamikel juhtudel kahekordistub. Liigset suurenemist esineb ainult üksikjuhtudel. Selliste muutuste tagajärjel on pikaajalise ravi korral vähestel juhtudel täheldatud spetsiifiliste endokriinrakkude arvu vähest kuni mõõdukat suurenemist maos (lihtne või adenomatoosse hüperplaasia). Seni inimestel läbiviidud uuringutes ei ole inimestel siiski täheldatud loomkatsetes leitud vähieelse seisundi (atüüpilise hüperplaasia) ega maovähi teket (vt lõik 5.3).

Pikaajalise pantoprasooli ravi (üle 1-aastase kestusega) mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele ei saa loomkatsete tulemustest lähtudes täielikult välistada.

Antisekretoorsete ravimpreparaatide kasutamisel suureneb gastriini sisaldus seerumis vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA tase tõuseb tingituna mao happesuse vähenemisest. CgA taseme tõus võib segada neuroendokriintuumorite uuringuid.

Olemasolev avaldatud tõendusmaterjal näitab, et ravi prootonpumba inhibiitoritega tuleb katkestada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA määramist. See on vajalik, et CgA tase, mis PPI ravi tõttu võib olla kunstlikult kõrge, langeks tagasi referentsvahemikku.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Pantoprasool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub isegi ühekordse suukaudse annuse (20 mg) manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon vahemikus ligikaudu 1...1,5 mikrogrammi/ml saavutatakse keskmiselt ligikaudu 2,0...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 plasmas lineaarne nii suukaudse kui veenisisesel manustamise järgselt. Tableti manustamisel leiti absoluutne biosaadavus olevat ligikaudu 77%. Samaaegne söömine

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

ei mõjuta kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC), maksimaalsed plasmakontsentratsiooni ega seetõttu ka biosaadavust. Samaaegsel söömisel suureneb üksnes viiteaja varieeruvus.

#### Jaotumine

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

#### Biotransformatsioon

Toimeaine metaboliseeritakse 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. Üksikute juhitudel on täheldatud eliminatsiooniaja pikenemist. Kuna pantoprasool seondub spetsiifiliselt parietaalraku prootonpumpadega, ei korreleeru eliminatsiooni poolväärtusaeg oluliselt pikema kestusega toimega (happe sekretsiooni pärssimisega).

Pantoprasooli metaboliitide peamiseks eritusteeks on väljutamine neerude kaudu (ligikaudu 80%), ülejäänud eritatakse väljaheitega. Peamiseks metaboliidiks on nii seerumis kui uriinis desmetüülantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Peamise metaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 tundi) ei ole pantoprasoolist omast oluliselt pikem.

#### Eripopulatsioonid

##### *Aeglased metaboliseerijad*

Euroopa elanikkonnast ligikaudu 3%-l puudub funktsionaalne CYP2C19 ensüüm ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Neil inimestel katalüüsib pantoprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg pantoprasooli ühekordse annuse manustamist oli plasma kontsentratsioonikõvera alune keskmine pindala aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 6 korda suurem kui funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga indiviididel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 60% võrra kõrgemad. Need uuringu tulemused ei mõjuta mingil moel pantoprasooli annustamist.

##### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirega (sealhulgas dialüüsipatsiendid) patsientidel ei ole annuse vähendamine soovitatav. Sarnaselt tervete isikutega on ka neil pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsiv ainult väga vähesel määral. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on mõõdukalt pikenenud (2...3 tundi), toimub eritumine siiski kiiresti ja ravimi kumuleerumist organismis ei toimu.

##### *Maksakahjustus*

Kuigi maksatsirroosiga patsientide korral (Child'i järgi klassid A ja B) on poolväärtusajad pikenenud 3...6 tunnini ja AUC väärtused suurenenud 3...5 korda, on maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenenud ainult vähesel määral, 1...3 korda, võrreldes tervete isikutega.

##### *Eakad*

Vähene AUC ja  $C_{max}$  väärtuste suurenemine eakatel vabatahtlikel noorematega võrreldes ei ole samuti kliiniliselt olulise tähtsusega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Rottidel teostatud 2-aastases kartsinogeensuuringus leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele täheldati rottidel lamerakuliste papilloomide teket eesmaos. Bensimidiasoolide mehhanismi, mis viib maokasvajate tekkeni, on hoolikalt uuritud ning selle alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga gastriinisisalduse massiivsele suurenemisele, mis tekib rottidel pikaajalise

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

ravi korral suurte annustega. Kaheaastastes uuringutes närilistega täheldati rottidel ja emastel hiirtel maksakasvajate esinemissageduse suurenemist, mida tõlgendatakse kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

Selles rottide grupis, kellele manustati suurimaid annuseid (200 mg/kg), täheldati kilpnäärme neoplastiliste muutuste esinemissageduse mõningast suurenemist. Nende kasvajate esinemist seostatakse pantoprasooli poolt põhjustatud türoksiini lagundamise muutustega roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole põhjust oodata kahjulikke toimeid kilpnäärmele.

Peri-postnataalses rottide reproduktsiooni uuringus, mille eesmärk oli hinnata luude arengut, täheldati kontsentratsioonidel ( $C_{max}$ ), mis ületasid ligikaudu 2 x inimestel saavutatavaid kliinilisi kontsentratsioone, järglastel toksilisuse tunnuseid (suremus, väiksem keskmine kehamass, väiksem keskmine kaaluuive ja luude kasvu vähenemine). Taastumisfaasi lõpuks olid luude parameetrid kõigil rühmadel sarnased ja ka kehamasside vähenemise suundumus hakkas pärast ravimivaba taastumisperioodi tagasi pöörama. Suremuse suurenemist täheldati ainult võõrutamisel rotipoegadel (kuni 21-päeva vanused), mis vastab hinnanguliselt kuni 2-aastastele väikelastele. Selle leiu olulisus laste suhtes ei ole selge. Varasemas peri-postnataalses uuringus rottidel veidi väiksemate annustega kõrvaltoimeid annuses 3 mg/kg ei leitud võrreldes selle uuringu väikese annusega 5 mg/kg.

Uuringutest ei ole ilmnenud andmeid teratogeensete toimete või toime kohta fertiilsusele. Rottidel uuriti ravimi platsenta läbimist ning leiti, et see suureneb tiinuse kestes. Selle tagajärjel suureneb pantoprasooli kontsentratsioon loote veres vahetult enne sündi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

Maltitool (E965)  
Krospovidoon (tüüp B)  
Naatriumkarmelloos  
Naatriumkarbonaat (E500)  
Kaltsiumstearaat

#### *Tableti kate*

Polüvinüülalkohol  
Talk (E553b)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Sojaletsitiin (E322)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Naatriumkarbonaat (E500)  
Metakrüülhappe-etüülakrülaat kopolümeer (1:1)  
Polüsorbaat 80  
Naatriumlauryülsulfaat  
Trietüültsitraat (E1505)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Blisterpakend – 4 aastat.

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim

HDPE pudel – 3 aastat.

Pärast pudeli esmast avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alu/Alu blistrid

Ümmargused valged HDPE pudelid koos lastekindla polüpropüleenist (PP) korgi ja valget silikageeli sisaldava kuivatusaine kapsliga

##### Pakendi suurused:

Blistripakendis on 7 või 14 gastroresistentset tabletti.

Pudelis on 7 või 14 gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arco-Str. 3,  
89079 Ulm,  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

577008

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.11.2017

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

November 2021

- selgitus - 7 tk ja 14 tk pakendis - käsimüügiravim  
15 tk, 20 tk, 28 tk, 30 tk, 50 tk, 56 tk, 60 tk, 98 tk, 100 tk ja 120 tk pakendis - retseptiravim