

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pantoprazol-ratiopharm 40 mg, gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gastroresistentne tablett sisaldab: 40 mg pantoprasooli (naatriumseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga gastroresistentne tablett sisaldab 76,85 mg maltitooli (vt lõik 4.4) ja 0,69 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Kollane ovaalne tablett. Tableti mõõtmed on ligikaudu 10,3 x 5,5 mm.

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 ja noorukid alates 12 aasta vanusest:

Refluksösofagiit

Üks pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (2 tabletti Pantoprazol-ratiopharm 40 mg ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Refluksösofagiidi ravimiseks on üldjuhul vajalik 4-nädalane raviperiood. Kui see ei ole piisav, saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 4 nädala jooksul.

Täiskasvanud

H. pylori eradikatsioon kombineerituna kahe sobiva antibiootikumiga

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavanditega *Helicobacter pylori*-positiivsetel patsientidel tuleks mikroorganismi hävitamiseks kasutada kombineeritud ravi. Mikroobide resistentsuse ning antibakteriaalsete ravimite kasutamise ja väljakirjutamise osas tuleb arvesse võtta kohalikke kehtivaid

juhiseid (näiteks riiklikud ravijuhised). Sõltuvalt ravimresistentsusest on *H. pylori* eradikatsiooniks soovitatavad alljärgnevad kombinatsioonid:

- a) Üks Pantoprazol- ratiopharm 40 mg tablett kaks korda ööpäevas
+ 1000 mg amoksisilliini kaks korda ööpäevas
+ 500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas
- b) Üks Pantoprazol- ratiopharm 40 mg tablett kaks korda ööpäevas
+ 400...500 mg metronidasooli kaks korda ööpäevas (või 500 mg tinidasooli)
+ 250...500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas
- c) Üks Pantoprazol- ratiopharm 40 mg tablett kaks korda ööpäevas
+ 1000 mg amoksisilliini kaks korda ööpäevas
+ 400...500 mg metronidasooli kaks korda ööpäevas (või 500 mg tinidasooli)

H. pylori infektsiooni eradikatsiooniks kasutatava kombineeritud ravi korral tuleb teine Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablett võtta 1 tund enne õhtusööki. Üldjuhul on kombineeritud ravi kestuseks 7 päeva ning seda võib pikendada täiendavalt 7 päevaks nii, et ravi kogukestuseks on kuni kaks nädalat. Kui haavandite paranemise saavutamiseks on näidustatud ravi jätkamine pantoprasooliga, tuleb annuse valikul juhendada mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite raviks soovitatavatest annustest.

Kui kombineeritud ravi ei ole näidustatud, näiteks kui patsiendi *H. pylori* test on negatiivne, siis kehtivad Pantoprazol-ratiopharm 40 mg monoterapia korral järgmised annustamisjuhised:

Maohaavandi ravi

Üks Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (2 Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Maohaavandite ravimiseks on üldjuhul vajalik 4-nädalane raviperiood. Kui see ei ole piisav, saavutatakse paranemine tavaliselt täiendava 4 nädala jooksul.

Kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Üks Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (2 Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Kaksteistsõrmikuhaavand paraneb üldjuhul 2 nädalase ravi jooksul. Kui 2-nädalane raviperiood ei ole piisav, saavutatakse paranemine peaaegu kõigil juhtudel täiendava 2 nädala jooksul.

Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe patoloogilise hüpersekretsiooniga seotud seisundid.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe patoloogilise hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajaliseks raviks peavad patsiendid alustama ravi annusega 80 mg (kaks Pantoprazol- ratiopharm 40 mg tabletti) ööpäevas. Seejärel võib annust individuaalselt kohandada vastavalt maohappe sekretsiooni väärtustele. 80 mg ületavad ööpäevased annused tuleb manustada kaheks eraldi annuseks jagatuna. Võimalik on annuse ajutine suurendamine üle 160 mg, kuid seda ei tohi kasutada kauem, kui on vajalik happe sekretsiooni piisavaks vähendamiseks.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe patoloogilise hüpersekretsiooniga seotud seisundite korral ravi kestusele piiranguid ei ole; ravi tuleb jätkata senikaua, kui see on kliiniliselt vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid

Pantoprasooli ööpäevast annust 20 mg (1 tablett 20 mg pantoprasooli) ei tohi raske maksakahjustusega patsientidel ületada. Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooniks kasutatavas kombineeritud ravis patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske maksafunktsiooni häire, sest käesoleval hetkel puuduvad andmed Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablettide efektiivsuse ja ohutuse kohta nende patsientide kombineeritud ravis (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooniks kasutatavas kombineeritud ravis patsientidel,

kellel on neerufunktsiooni häire, sest käesoleval hetkel puuduvad andmed Pantoprazol-ratiopharm 40 mg tablettide efektiivsuse ja ohutuse kohta nende patsientide kombineeritud ravis (vt lõik 5.2).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ebapiisavate ohutus- ja efektiivsusandmete tõttu ei soovitata Pantoprazol-ratiopharm 40 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, asendatud 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 maksaensüümide aktiivsust regulaarselt kontrollida, eriti pikaajalisel kasutamisel. Kui maksaensüümide aktiivsus tõuseb, tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Kombineeritud ravi

Kombineeritud ravi korral tuleb järgida vastavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Mao pahaloomulised protsessid

Pantoprasool võib alla suruda võimaliku mao pahaloomulise kasvaja sümptomeid ning seetõttu võib haiguse diagnoosimine hilineda. Mistahes alarmeeriva sümptomi (näiteks märkimisväärne soovimatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) esinemisel või maohaavandi kahtlusel või olemasolul tuleb välistada pahaloomulise kasvaja võimalus.

Kui sümptomid püsivad adekvaatsest ravist hoolimata, tuleb kaaluda täiendavate uuringute vajadust.

Samaaegne manustamine koos 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 laboratoorsetele analüüsidele

Kromogranin A (CgA) taseme tõus võib segada neuroendokriintuumorite uuringuid. Selle toime vältimiseks tuleb ravi Pantoprazol-ratiopharm 40 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.

Mõju B₁₂-vitamiini imendumisele

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga ja teiste pikaajalist ravi nõudvate maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisunditega patsientidel võib pantoprasool nagu kõik happed blokeerivad ravimid hüpo- või aklorhüüdriast tingitult vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist. Seda peab arvesse võtma patsientidel, kellel on vähenenud varud organismis, kellel on riskitegurid B₁₂-vitamiini vähenenud imendumiseks pikaajalise ravi korral või kellel täheldatakse vastavaid kliinilisi sümptomeid.

Pikaajaline ravi

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

Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid

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

Hüpomagneseemia

Patsientidel, keda on prootonpumba inhibiitoritega (PPI), sealhulgas pantoprasooliga, ravitud vähemalt kolm kuud (tavaliselt üks aasta), on täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Hüpomagneseemia võib anda tõsiseid manifestatsioone, nagu nõrkus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, mille algus võib olla peidetud ning jääda tähelepanuta. Enamusel patsientidest taandus hüpomagneseemia 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 järel.

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 määratud 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 40 mg kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

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 (näiteks ketokonasool, itrakonasool, posakonasool) ning muud ravimid (nt 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 pikenedest PPI-ga ravitud patsientidel, kes samaaegselt said varfariini või fenprokumooni. INR tõus ja protrombiiniaja pikenedest võivad põhjustada ebanormaalset veritsust ja isegi surma. Pantoprasooli koos varfariini või fenprokumooniga kasutavaid patsiente on vaja jälgida INR tõusu ja protrombiiniaja pikenedest 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 (nt karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etüünüülöstradioli 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 (nt metoprolool) ja CYP2E1 (nt etanool) poolt metaboliseeritavate toimeainete metabolismi ega mõjuta p-glükoproteiiniga seotud digoksiini imendumist.

Koostoimed samaaegselt manustatud antatsiididega puuduvad.

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

Loomkatsetes 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 käsitlemise võimet.

Esineda võivad ravimi kõrvaltoimed, nagu peeringlus 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. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on kõhulahtisus ja peavalu, mis mõlemad esinevad ligikaudu 1%-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 lümfi-süsteemi häired				Agranulotsütoos	Trombotsüto- peenia; leukopeenia; pansüto- peenia	
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperlipideemiad ja vere lipiidide taseme tõus (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia; hüpomagneeseemia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia ⁽¹⁾ ; hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired			Unehäired	Depressioon (ja kõigi sümptomite	Des- orientatsioon	Hallutsinatsioon; segasusseisund (eriti

Organ-süsteemi klass \ Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
			süvenemine)	(ja kõigi sümptomite süvenemine)	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/eruptsioon; nahastügelus	Nõgestõbi; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem; valgustundlikkus; naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Puusa, randme ja lülisamba murd (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		Lihasspasmid ⁽²⁾
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (koos võimaliku progresseerumisega neerupuudulikkuseni)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, väsimus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

⁽¹⁾ Hüpokaltseemia on seotud hüpomagneseemiaga

⁽²⁾ Lihasspasmid tekivad elektrolüütide tasakaaluhäire tagajärjel

Väga harva võib sojaletsitiin põhjustada allergilisi reaktsioone.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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.

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega, 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 bensimidasool, mis pärsib maos soolhappe sekretsiooni, blokeerides spetsiifiliselt mao parietaalrakkude prootonpumbad.

Pantoprasool muudetakse aktiivseks vormiks mao parietaalrakkude happelises keskkonnas, kus ta pärsib ensüümi H⁺, K⁺ -ATPaasi – mao soolhappe produktsiooni viimast etappi. Inhibeeriv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikel patsientidel saavutatakse sümptomite taandumine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H₂-retseptorite inhibiitoritele põhjustab ravi pantoprasooliga maohappesuse vähenemist ja seeläbi suurendab gastriinisisalduts 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 kõrgeenenud, langeks tagasi referentsvahemikku.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pantoprasool imendub kiiresti ja toimeaine maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub isegi ühekordse suukaudse annuse (40 mg) manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon vahemikus ligikaudu 2...3 mikrogrammi/ml saavutatakse keskmiselt ligikaudu 2,5 tunniga ja need väärsused 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 eliminatsiooni aja 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 pantoprasoolis omast oluliselt pikem.

Patsientide erirühmad

Aeglaste 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 patsientidel (klassid A ja B Child'i järgi) on poolväärtusajad pikenenud 7...9 tunnini ja AUC väärtused suurenenud 5...7 korda, oli maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenenud ainult vähesel määral, 1,5 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 kartsinogeensusuuringus leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele täheldati rottidel lamerakuliste papilloomide teket esmaos. 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 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.

Reproduktiivsuse loomkatsetes täheldati mõningaid tõendeid fetotoksilisest toimest annuste korral, mis olid suuremad kui 5 mg/kg. Uuringute andmetest ei ole leitud tõendeid fertiilsust kahjustava ega teratogeense toime kohta. Rottidel uuriti pantoprasooli tungimist läbi platsenta ning leiti, et see suureneb gestatsiooni pikenedes. Selle tagajärjel suureneb pantoprasooli kontsentratsioon loote veres vahetult enne sündi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

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

Tableti kate

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Alu/Alu blisterpakend: 4 aastat.

HDPE pudelid: 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:

Blistripakendid, milles 7, 14, 15, 28, 30, 30x1, 56, 60, 98, 100, 120 gastroresistentset tabletti.

HDPE pudelid, milles 7, 14, 15, 28, 30, 30x1, 56, 60, 100, 120 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

576908

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

september 2020