

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pantoprazole-Mepha, 40 mg gastroresistentsed tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg pantoprasooli (naatriumseskvihüdraadina).  
INN. *Pantoprazolum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 76,85 mg maltitooli ja 0,69 mg letsitiini (saadakse sojaõlist).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.  
Kollane ovaalne tablett (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 Pantoprazole-Mepha 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (2 tabletti Pantoprazole-Mepha 40 mg), 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- või kaksteistsõrmikuhaavandi korral, mille puhul on kindlaks tehtud *H. pylori* infektsiooni, tuleb mikroorganismi hävitamiseks kasutada kombineeritud ravi. Mikroobide resistentsuse ning antibakteriaalsete ainete kasutamise ja väljakirjutamise osas tuleb arvesse võtta kohalikke kehtivaid juhiseid (näiteks riiklikud ravijuhised). Sõltuvalt individuaalsest ravimresistentsusest on *H. pylori* hävitamiseks soovitatavad alljärgnevad kombinatsioonid:

- a) üks Pantoprazole-Mepha 40 mg tablett kaks korda ööpäevas  
+ 1000 mg amoksisilliini kaks korda ööpäevas  
+ 500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas
- b) üks Pantoprazole-Mepha 40 mg tablett kaks korda ööpäevas  
+ 400...500 mg metronidasooli (või 500 mg tinidasooli) kaks korda ööpäevas  
+ 250...500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas
- c) üks Pantoprazole-Mepha 40 mg tablett kaks korda ööpäevas  
+ 1000 mg amoksisilliini kaks korda ööpäevas  
+ 400...500 mg metronidasooli (või 500 mg tinidasooli) kaks korda ööpäevas

*H. pylori* hävitamise kombineeritud ravi korral tuleb teine Pantoprazole-Mepha 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 juhinduda mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite raviks soovitatavatest annustest.

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

#### Maohaavandi ravi

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

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

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajaliseks raviks peavad patsiendid alustama ravi ööpäevase annusega 80 mg (2 tabletti Pantoprazole-Mepha 40 mg). Seejärel võib annust maohappe sekretsiooni mõõtmistulemustest juhindudes tiitrida vastavalt vajadusele üles või alla. Ööpäevas 80 mg ületavate annuste korral tuleb annus jagada ning manustada kaks korda ööpäevas. Ajutiselt võib annust suurendada üle 160 mg pantoprasooli ööpäevas, kuid seda ei tohi teha kauem kui adekvaatseks happeregulatsiooniks vajalik on.

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

#### Maksakahjustus

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

#### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Pantoprazole-Mepha 40 mg ei tohi kasutada *H. pylori* hävitamise kombineeritud ravis patsientidel, kellel on neerufunktsiooni häire, sest käesoleval hetkel puuduvad andmed Pantoprazole-Mepha 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*

Pantoprazole-Mepha't ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel seoses ohutus- ja efektiivsusandmete vähesuse tõttu selles vanuserühmas (vt lõik 5.2).

### **Manustamisviis**

Suukaudne.

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide, soja, maapähkli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

#### *Maksakahjustus*

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb pantoprasoolravi ajal 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.

#### *Seedetrakti pahaloomulised kasvajak*

Sümptomite leevendumine pantoprasooli kasutamisel võib varjata mao pahaloomulise kasvaja sümptomeid ning põhjustada diagnoosi hilenemist. Mis tahes 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 kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega*

Pantoprasooli ei ole soovitatav kasutada koos HIV proteaasi inhibiitoritega, nagu atasanaviir, mille imendumine sõltub maosisese pH tasemest, nende biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

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

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga ja teiste pikaajalist ravi nõudvate maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisunditega patsientidel võib pantoprasool nagu kõik happed blokeerivad ravimid hüpo- või aklorhüüdiast tingitult vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist. Seda peab arvesse võtma patsientidel, kellel on vähenenud 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 juhul, kui raviperiood on pikem kui üks aasta, tuleb patsiente regulaarselt jälgida.

#### *Bakterite põhjustatud seedetrakti infektsioonid*

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

#### *Hüpomagneseemia*

Teatatud on raskekujulise hüpomagneeseemia tekkest patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega, nagu pantoprasool, vähemalt kolm kuud, ja enamikul juhtudel aasta. Hüpomagneeseemia tõsiseid ilminguid, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja vatsakeste arütmia võivad esineda, kuid need võivad alata varjatult ja jääda tähelepanuta. Enamikul patsientidest paranes hüpomagneeseemia 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 hüpomagneeseemiat (nt diureetikumid), peavad tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumi taseme mõõtmist enne ravi prootonpumba inhibiitoritega ja perioodiliselt ka ravi ajal.

#### *Luumurrud*

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pika perioodi jooksul (> 1 aasta), võivad vähesel määral suurendada puusa, randme ja lülisamba luumurdude 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 patsiendid peavad 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 aralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Pantoprazole-Mepha kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse teke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

#### *Mõju laboratoorsetele analüüsidele*

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriintuumorite uuringuid. Selle toime vältimiseks tuleb ravi Pantoprazole-Mepha'ga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast määramist langenud referentsvahemikku, tuleb analüüsi korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitori ärajätmist.

#### Abiained

##### *Maltitool*

Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus.

##### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi gastroresistentses 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 teiste ravimite imendumist, mille puhul mao pH tase on määravaks teguriks suukaudse biosaadavuse saavutamisel, näiteks mõned asooli-tüüpi seenevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool ja posakonasool ning muud ravimid, nagu erlotiniib.

#### *HIV proteaasi inhibiitorid*

Pantoprasooli ei ole soovitatav kasutada koos HIV proteaasi inhibiitoritega, nagu atasanaviir, mille imendumine sõltub maosisese pH tasemest, nende biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.4).

Kui HIV proteaasi inhibiitori kombinatsiooni prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatult vajalikuks, on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine (st viiruskoormus). Pantoprasooli ööpäevast annust 20 mg ei tohi ületada. Vajalik võib olla HIV proteaasi inhibiitori annust kohandada.

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

Pantoprasooli manustamine koos varfariini või fenprokumooniga ei mõjutanud varfariini või fenprokumooni farmakokineetikat ega rahvusvahelist standardsuhet (*International Normalised Ratio – INR*). Siiski on teatatud INR ja protrombiiniaja väärtuste suurenemisest patsientidel, kes said samaaegselt PPI ja varfariini või fenprokumooni. INR tõus ja protrombiiniaja pikenemine võivad viia ebanormaalsete veritsusteni, isegi põhjustada surma. Pantoprasooli koos varfariini või fenprokumooniga saavaid patsiente tuleb jälgida INR tõusu ja protrombiiniaja pikenemise suhtes.

#### *Metotreksaat*

Prootonpumba inhibiitorite samaaegsel kasutamisel metotreksaadi suurte annustega (nt 300 mg) on teatud 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 koostoime uuringud*

Pantoprasooli metaboliseeritakse ulatuslikult maksas tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Peamiseks metabolismiteeks on demetüleerimine CYP2C19 poolt ja teiste metabolismiteede hulka kuulub oksüdeerimine CYP3A4 poolt.

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

Ei saa välistada koostoimeid pantoprasooli ja teiste sama ensüümsüsteemi vahendusel metaboliseeruvate ravimite või ainete vahel.

Mitmesuguste koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (näiteks kofeiin, teofülliin), CYP2C9 (näiteks piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (näiteks metoprolol) või CYP2E1 (näiteks etanool) poolt metaboliseeritavate toimeainete metabolismi ega takista 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 biosaadavust. Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi pantoprasooli suurte annustega või maksakahjustusega patsientidel võib kaaluda annuse vähendamist.

Ensüümide indutseerijad, mis mõjutavad CYP2C19 ja CYP3A4, näiteks rifampitsiin ja liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), võivad vähendada nende ensüümsüsteemide kaudu 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 teatatud pantoprasooli eritumisest inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitumise katkestamine või ravi katkestamine/jätamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja pantoprasooli ravi kasu naisele.

#### Fertiilsus

Pantoprasooli manustamisel loomkatsetes ei leitud tõendeid fertiilsust kahjustavate mõjude kohta (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**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravimi kõrvaltoimed võivad tõenäoliselt esineda ligikaudu 5%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on kõhulahtisus ja peavalu, mis mõlemad esinevad ligikaudu 1%-l patsientidest.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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).

Ühegi turuletulekujärgse kasutamise käigus teatatud kõrvaltoime 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

<b>Organ-süsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos	Trombotsütopeenia; leukopeenia; pansütopeenia	
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperlipideemias ja vere lipiidide taseme tõus (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneemia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia <sup>(1)</sup> ; hüpokaleemia

<b>Sagedus</b> <b>Organ-süsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõigi sümptomite süvenemine)	Desorientatsioon (ja kõigi sümptomite süvenemine)	Hallutsinatsioonid; segasusseisund (eriti eelsoodumusega patsientidel ja samuti olemasolevate sümptomite süvenemine)
Närvüsteemi häired		Peavalu; pearinglus	Maitsetundlikkuse häired		Paresteesia
Silma kahjustused			Nägemishäired / ähmane 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 taseme tõus (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiinitaseme tõus		Hepatotsellulaarne kahjustus; ikterus; hepatotsellulaarne puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve / eksanteem / erupsioon; nahasügelus	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- või lülisamba murrud (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		Lihasspasmid <sup>(2)</sup>
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		

<sup>(1)</sup> Hüpokaltseemia oli seotud hüpomagneseemiaga

<sup>(2)</sup> Lihasspasmid tekkisid elektrolütide 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**

Üleannustamisega seotud sümptomid inimestel ei ole teada.

Süsteemset ekspositsiooni veenisiseselt 2 minuti jooksul manustatud annustega kuni 240 mg taluti hästi. Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult valkudega, ei ole ta kergelt dialüüsitav.

Mürgistuse kliiniliste sümptomitega üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid

ATC-kood: A02BC02

##### Toimemehhanism

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

Pantoprasool muundatakse aktiivseks vormiks parietaalrakkude happelises keskkonnas, kus ta pärsib ensüümi H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaasi, st soolhappe produktsiooni viimast etappi maos.

Inhibitsioon sõltub annusest ning mõjutab nii basaalselt kui stimuleeritud happe sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomitest vabanemine 2 nädala jooksul. Nagu teisedki prootonpumba inhibiitorid ja H<sub>2</sub>-retseptorite inhibiitorid, vähendab ravi pantoprasooliga mao happesust ning tõstab seeläbi gastriini taset proportsionaalselt happesuse vähenemisega. Gastriini taseme tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptori tasandist distaalsel, saab ta soolhappe sekretsiooni pärssida teiste ainete stimulatsioonist (atsetüülkoliin, histamiin ja gastriin) sõltumatult. Toime on ühesugune nii ravimi suukaudsel kui ka veenisisesel manustamisel.

##### Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel tühja kõhu korral tõuseb gastriini tase kiiresti. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see üldjuhul normaaltaseme ülemist piirväärtust. Pikaajalise ravi korral kahekordistub gastriini tase enamikul juhtudel. Ülemäärast tõusu esineb siiski ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusel on pikaajase ravi korral üksikjuhtudel täheldatud spetsiifiliste endokriinrakkude (ECL) arvu suurenemist maos vähesel kuni mõõdukal määral (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Käesoleva hetkeni inimestel läbi viidud uuringutes ei ole siiski täheldatud loomkatsetes leitud vähkkasvajate eellaste (atüüpiline hüperplaasia) ega maovähi teket (vt lõik 5.3).

Loomkatsete tulemustest lähtudes ei saa üle ühe aasta kestva pikaajalise ravi korral pantoprasooliga täielikult välistada mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele.

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 saavutatakse isegi ühe ühekordse 40 mg suukaudse annuse manustamise järgselt. Maksimaalne seerumikontsentratsioon vahemikus ligikaudu 2...3 mikrogrammi/ml saavutatakse keskmiselt ligikaudu 2,5 tundi pärast manustamist ja need väärtused jäävad muutumatuks pärast korduvat manustamist.

Farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10 kuni 80 mg on pantoprasooli kineetika plasmas lineaarne nii suukaudse kui veenisisesse manustamise järgselt.

Tableti manustamisel leiti absoluutne biosaadavus olevat ligikaudu 77%. Samaaegne söömine ei mõjutanud kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) ega maksimaalset seerumikontsentratsiooni ning sellest tulenevalt 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 teiste metabolismiteede hulka kuulub oksüdeerimine CYP3A4 poolt.

### Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja kliirens ligikaudu 0,1 l/h/kg. Üksikutel juhtudel on ravimi manustajatel täheldatud viivitatud eliminatsiooni. Kuna pantoprasool seondub spetsiifiliselt parietaalrakkude prootonpumpadega, ei korreleeru eliminatsiooni poolväärtusaeg oluliselt pikema kestusega toimega (happe sekretsiooni pärssimisega).

Pantoprasooli metaboliitide peamiseks eritusteks 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 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 katseisikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 60% võrra kõrgemad. Need uuringu tulemused ei mõjuta mingil moel pantoprasooli annustamist.

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirega (sealhulgas dialüüsipatsientidel) patsientidele pantoprasooli manustamisel ei ole annuse vähendamine soovitatav. Sarnaselt tervetele inimestele, on pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Ainult väga väike kogus pantoprasoolist dialüüsitakse. Kuigi peamise metaboliidi poolväärtusaeg on mõõdukalt pikenenud (2...3 h), on eritumine siiski kiire ja ravimi akumulatsiooni seetõttu ei toimu.

#### *Maksakahjustus*

Kuigi maksatsirroosiga (Childi järgi klassid A ja B) patsientide korral on poolväärtusajad pikenenud 7 kuni 9 tunnini ja AUC väärtused suurenenud teguri 5...7 võrra, oli maksimaalne seerumikontsentratsioon suurenenud ainult vähesel määral 1,5 korda võrreldes tervete katseisikutega.

#### *Eakad*

Vähene AUC ja Cmax väärtuste suurenemine eakatel katseisikutel 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<sub>max</sub> väärtused täiskasvanute vastavate väärtuste vahemikus. 0,8 mg/kg või 1,6 mg/kg pantoprasooli ühekordse veenisise annuse manustamise järel lastele vanuses 2 kuni 16 aastat ei täheldatud ühtegi olulist seost pantoprasooli kliirensi ning vanuse või kehakaalu vahel. AUC ja jaotusruumala olid vastavuses täiskasvanutelt saadud andmetega.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Kaheaastastes kartsinogeensuuringutes rottidega leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks leiti rottidel mao eesosas lamerakulisi papilloome. Mehhanismi, mis põhjustab maovähi teket asendatud bensimidiasoolide toimet, on hoolikalt uuritud ning see võimaldab järeldada, et tegemist on teisese reaktsiooniga oluliselt suurenenud seerumi gastriini tasemetele, mis esinevad rottidel pikaajalise ravi korral kõrgete annustega. Kaheaastastes uuringutes närilistega täheldati maksakasvajate suurenenud arvu rottidel ja emastel hiirtel ning seda tõlgendati tulenevat pantoprasooli kõrgest metabolismi kiirusest maksas.

Selles rottide grupis, kellele manustati suuremaid annuseid (200 mg/kg), täheldati kilpnäärme neoplastiliste muutuste esinemissageduse mõningast suurenemist. Nende kasvajate esinemist seostatakse pantoprasoolist põhjustatud muutustega türoksiini lagundamises roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole ükski kahjulik toime kilpnäärmetele tõenäoline.

Peri-postnataalses rottide reproduktsiooni uuringus, mille eesmärk oli hinnata luude arengut, täheldati kontsentratsioonidel (C<sub>max</sub>), 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 taastumisperioodi tagasi pöörama. Suremuse suurenemisest 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 ei leitud kõrvaltoimeid annusega 3 mg/kg, võrreldes selle uuringu väikese annusega 5 mg/kg.

Uuringutest ei ilmnenud tõendeid kahjustunud fertiilsuse ega teratogeensete toimete kohta.

Rottidel uuriti platsenta läbimist ning leiti, et see suureneb tiinuse hilisemates etappides. 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  
kaltsiumstearaat

#### *Tableti kate*

polüvinüülalkohol  
talk  
titaandioksiid (E171)  
makrogool 3350  
sojaletsitiin

kollane raudoksiid (E172)  
naatriumkarbonaat  
metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)  
naatriumdodetsüülsulfaat  
polüsorbaat 80  
trietüültsitraat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

Pudelid:

pärast esmast avamist: 3 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

oPA/Alu/PVC-alumiinimumist blistrid: pakendid suurusega 14, 28, 56 või 100 tabletti.

HDPE pudelid polüpropüleenist (PP) korgi ja kuivatusainega: pakendid suurusega 14, 28, 56 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

741711

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2020