

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza 40 mg süstelahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 40 mg pantoprasooli (naatriumseskvihüdraadina).  
INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga viaal sisaldab 5,0 mg naatriumtsitraatdihüdraati ja naatriumhüdroksiidi q.s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (süstelahuse pulber).

Valge või peaaegu valge ühtlane poorne mass.

10 ml 0,9% naatriumkloriidilahusega manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on ligikaudu 10 ja osmolaalsus ligikaudu 382 mOsm/kg.

Edasise manustamiskõlblikuks muutmise järgselt 100 ml 0,9% naatriumkloriidilahusega või 5% glükoosilahusega on lahuse pH vastavalt ligikaudu 9 ja 8,5.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Refluksösofagiit.
- Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand.
- Zollingeri-Ellisoni sündroom ja teised maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Seda ravimit manustatakse tervishoiutöötaja poolt ja vastava meditsiinilise järelevalve all.

Pantoprasooli intravenoosne manustamine on soovitatav ainult juhul, kui suukaudne manustamine ei ole sobiv. On olemas andmed ravimi intravenoosse manustamise kohta kuni 7 päeva jooksul. Seetõttu tuleb pantoprasooli intravenoosne manustamine lõpetada ja asendada suukaudse 40 mg pantoprasooli manustamisega niipea, kui suukaudne ravi on võimalik.

##### Soovitatav annus:

##### Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand, refluksösofagiit

Soovitatav intravenoosne annus on üks viaal pantoprasooli (40 mg) ööpäevas.

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

Zollinger-Ellisoni sündroomi ja teiste maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisundite pikaajalist ravi alustatakse pantoprasooli intravenoosse ööpäevase annusega 80 mg. Seejärel võib annust vastavalt vajadusele järk-järgult suurendada või vähendada lähtuvalt maohappe sekretsiooni mõõtmistulemustest. 80 mg ületavad ööpäevased annused tuleb jaotada kahele manustamiskorrale ööpäevas. Võimalik on pantoprasooli annuse ajutine suurendamine üle 160 mg, kuid seda ei tohi kasutada kauem, kui on vajalik piisava happesekretsiooni kontrolli saavutamiseks. Kui on vajalik kiire happesekretsiooni kontrolli saavutamine, piisab algannuse 2 x 80 mg pantoprasooli intravenoosest manustamisest, et vähendada maohappe sekretsiooni sihtväärtuseni (<10 mEq/h) ühe tunni jooksul enamikel patsientidel.

### Patsientide erirühmad

#### Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

#### Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ületada ööpäevast annust 20 mg pantoprasooli (pool 40 mg pantoprasooli viaalist) (vt lõik 4.4).

#### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

#### Lapsed

Nolpaza 40 mg süstelahuse pulbri ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Seetõttu ei soovitata Nolpaza 40 mg süstelahuse pulbrit kasutada alla 18-aastastel lastel.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### Manustamisviis

Süstelahuse pulber lahustatakse 10 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumikloriidi süstelahusega. Valmistamise juhised vt lõik 6.6. Saadud lahuse võib manustada otse või lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 55 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Valmislahus tuleb ära kasutada 12 tunni jooksul (vt lõik 6.3).

Ravimi veenisisesel manustamisel kestus on 2...15 minutit.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidazoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Maksakahjustus

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

#### Seedetrakti pahaloomuline haigus

Sümptomaatiline ravivastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hilinemist. Mis tahes hoiatavate sümptomite (nt

märkimisväärne tahtmatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) või maohaavandi või selle kahtluse esinemisel tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus.

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

#### Samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega

Pantoprasooli samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega, mille imendumine on sõltuv happelisest mao pH-st, nagu näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

#### Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid

Ravi Nolpaza'ga võib veidi suurendada bakterite (nagu *Salmonella*, *Campylobacter* või *C.difficile*) poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

#### Hüpomagneseemia

Patsientidel, kes on saanud ravi PPI-dega (nagu pantoprasool) vähemalt kolm kuud ja enamikel juhtudel aasta, on kirjeldatud rasket hüpomagneseemiat. Tekkida võivad hüpomagneseemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata märkamatu ja jääda tähelepanuta. Enamikel sellistel patsientidel hüpomagneseemia taandus pärast magneesiumivarude täiendamist ja PPI-ravi lõpetamist.

Patsientidel, kes eeldatavasti jäävad pikaajalisele ravile või nendel, kes võtavad PPI-sid koos digoksiini või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), peaks kaaluma magneesiumisisalduse määramist enne PPI-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal.

#### Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pika aja jooksul (> 1 aasta), võivad vähesel määral suurendada puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurdude riski, peamiselt eakatel või teiste teadaolevate riskitegurite olemasolu korral. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad luumurdude tekke koguriski suurendada 10..40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Patsiendid, kellel on osteoporoosi risk, peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhisele ja nad peaksid saama piisavas koguses D-vitamiini ja kaltsiumi.

#### Naha subakuutne erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Nolpaza kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

#### Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Nolpaza'ga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

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

#### Ravimid pH-st sõltuva imendumise farmakokineetikaga

Maohappe sekretsiooni tugeva ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool takistada teiste ravimite imendumist, millede puhul suukaudsel manustamisel on mao pH oluline faktor, nagu näiteks mõned asooli-tüüpi seenevastased preparaadid, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ning teised ravimid, nagu erlotiniib.

#### HIV proteaasi inhibiitorid

Pantoprasooli samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega, mille imendumine on sõltuv happelisest mao pH-st, nagu näiteks atasanaviir, ei ole soovitatav biosaadavuse märkimisväärse vähenemise tõttu (vt lõik 4.4).

Kui HIV proteaasi inhibiitori ja prootonpumba inhibiitori samaaegne kasutamine on vältimatu, on soovitatav patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (näiteks viiruskoormust). Pantoprasooli annus ei tohi ületada 20 mg ööpäevas. Vajalik võib olla HIV proteaasi inhibiitori annuse kohandamine.

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

Samaaegne pantoprasooli manustamine koos fenprokumooni või varfariiniga ei mõjutanud varfariini, fenprokumooni farmakokineetikat ega rahvusvahelist standardsuhet (*International Normalised Ratio*, INR). Ent on teatatud INR-i ja protrombiiniaja tõusust patsientidel, kes saavad PPI-ga samaaegselt ravi varfariini või fenprokumooniga. INR ja protrombiiniaja tõus võib põhjustada veritsusi ja isegi surma. Patsiente, keda ravitakse pantoprasooli ja fenprokumooni või varfariiniga võivad vajada monitoorimist protrombiiniaja ja INR-i tõusu suhtes.

#### Metotreksaat

Suures annuses metotreksaadi (nt 300 mg) ja prootonpumba inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on teatatud metotreksaadi sisalduse suurenemisest mõnedel patsientidel. Seetõttu olukordades, kus kasutatakse suures annuses metotreksaati, näiteks pahaloomuliste kasvajate ja psoriaasi puhul, võib kaaluda pantoprasooli kasutamise ajutist katkestamist.

#### Teised koostoimete uuringud

Pantoprasool metaboliseerub ulatuslikult maksas tsütokroom P450 ensüümsüsteemi vahendusel. Peamiseks metabolismiteeks on demetüleerimine CYP2C19 poolt ning teiseks metabolismiteeks on oksüdeerimine CYP3A4 poolt.

Koostoimeuuringutes nimetatud ensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimitega (nt karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid, nifedipiin ning levonorgestreeli ja etüüülöstradioli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased preparaadid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Ei saa välistada koostoimet pantoprasooli ja teiste ravimite või ühendite vahel, mis metaboliseeruvad sama ensüümsüsteemi kaudu.

Koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjuta CYP1A2 (nt kofeiin, teofülliin), CYP2C9 (nt piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (nt metoprolol) ega CYP2E1 (nt etanool) kaudu metaboliseeruvate ravimite metabolismi ega p-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini imendumist.

Ei ole täheldatud koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega.

Läbi on viidud ka koostoime uuringud pantoprasooli ja samaaegselt kasutatavate antibiootikumidega (klaritromütsiin, metronidasool, amoksitsilliin). Kliiniliselt olulisi koostoimeid nimetatud uuringutes ei täheldatud.

#### Ravimid, mis indutseerivad või inhibeerivad CYP2C19

CYP2C19 inhibiitorid, nagu näiteks fluvoksamiin, võivad suurendada pantoprasooli süsteemset kokkupuudet. Annuse vähendamine võib olla vajalik patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi pantoprasooliga suures annuses või maksakahjustusega patsientidel.

Ensüümi indutseerijad, mis mõjutavad CYP2C19 ja CYP3A4, nagu näiteks rifampitsiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) võivad langetada PPI-de plasmakontsentratsiooni, mis metaboliseeruvad nende ensüümsüsteemide kaudu.

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

##### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et pantoprasool ei põhjusta väärearenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Nolpaza kasutamist raseduse ajal.

##### Imetamine

Loomkatsetes on leitud, et pantoprasool eritub piima. Andmed pantoprasooli eritumise kohta inimese rinnapiima on puudulikud, kuid on teateid pantoprasooli eritumise kohta inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada imetamine või jätkata/lõpetada ravi pantoprasooliga, arvesse võtta imetamisest saadavat kasu lapsele ning pantoprasoolravist saadavat kasu naisele.

##### Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud pantoprasooli manustamisel fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Kõrvaltoimetena võivad tekkida peeringlus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende nähtude esinemisel ei tohi patsient juhtida autot ega töötada masinatega.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ravimi kõrvaltoimete teket võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on tromboflebiit süstekohas. Kõhulahtisust ja peavalu esines ligikaudu 1% patsientidest.

Järgnevas tabelis on loetletud pantoprasooli kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed vastavalt järgmisele esinemissageduse klassifikatsioonile:

- 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 turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimete puhul ei ole võimalik hinnata nende esinemissagedust, seetõttu on nende puhul kasutatud terminit „teadmata“.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### Kõrvaltoimete tabel

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

Esimissagedus Organ- süsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Agranulotsütoos	Trombo- tsütopeenia; leukopeenia; panttsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemia ja vere lipiididesisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia; hüpomagneseemia (vt lõik 4.4); hüpokaltseemia <sup>(1)</sup> ; hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorientatsioon (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioonid; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired		Peavalu; pearinglus	Maitsetundlikkuse muutused		Paresteesia
Silma kahjustused			Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired	Maopõhja näärmete polüübid (hea- loomulised)	Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja meteorism; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid, gamma-GT)	Bilirubiini-sisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; ikterus; maksarakkude puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve/eksanteem/ eruptsioon; sügelus	Urtikaaria; 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 lülisambamurd (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihaskramplid		Lihasspasm <sup>(2)</sup>
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit (võimaliku progresseerumisega kuni neeru-

<b>Esinemissagedus Organ- süsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
					puudulikkuseni)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha tromboflebiit	Asteenia, väsimus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

<sup>1</sup> Hüpokaltseemia koos hüpomagneseemiaga

<sup>2</sup> Elektrolüütide tasakaalu häire tagajärjel tekkiv lihasspasm

#### 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

### Sümptomid

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

Annused kuni 240 mg, mida manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul, olid hästi talutavad.

### Ravi

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole ta kergesti dialüüsitav.

Üleannustamise korral, kui esinevad mürgistuse kliinilised sümptomid, tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Spetsiifilisi ravisoovitusi ei ole.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02BC02.

### Toimemehhanism

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

Pantoprasool konverteeritakse mao parietaalrakkude happelises keskkonnas aktiivseks vormiks, kus ta pärsib ensüümi H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaasi, st mao soolhappe produktsiooni viimast etappi. Inhibeeriv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaali- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomite taandumine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H<sub>2</sub>-retseptorite inhibiitoritele põhjustab pantoprasoolravi mao happesuse 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 ka intravenoosel manustamisel.

### Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamikul juhtudel normivahemiku ülempiiri. Pikaajalisel kasutamisel gastriinisisaldus enamasti kahekordistub. Liigset suurenemist esineb siiski ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalise ravi korral üksikjuhtudel vähesel kuni mõõdukul määral suureneeda spetsiifiliste endokriinrakkude (ECL) arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Kuid seni inimestel läbi

viidud uuringutes ei ole täheldatud loomkatsetes leitud kartsinoidi-eelseid seisundeid (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoide (vt lõik 5.3).

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriinisisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid.

Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et prootonpumba inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA mõõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Vastavalt loomkatsete tulemustele ei saa üle ühe aasta kestva pantoprasoolravi korral täielikult välistada mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Üldine farmakokineetika

Farmakokineetika ei erine ühekordse ega korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli plasma kliirens lineaarne nii pärast suukaudset kui veenisest manustamist.

### Jaotumine

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

### Eritumine

Toimeaine metaboliseerub peaaegu täielikult maksas. Peamiseks metabolismiteeks on demetüleerimine CYP2C19 poolt, millele järgneb konjugeerimine sulfaadiga, ning teiseks metabolismiteeks on oksüdeerimine CYP3A4 poolt. Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund ja kliirens ligikaudu 0,1 l/h/kg. Üksikjuhtudel on täheldatud eliminatsiooniaja pikenedamist. Pantoprasooli spetsiifilise seonduvuse tõttu parietaalraku prootonpumbaga ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis ravimi toime (soolhape sekretsiooni pärssimine) kestusega, mis on märksa pikem.

Pantoprasooli metaboliidid erituvad peamiselt (ligikaudu 80%) neerude kaudu ning ülejäänud osa eritub väljaheitega. Peamine metaboliit on nii seerumis kui uriinis desmetüül-pantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 tundi) ei ole oluliselt pikem kui pantoprasoolil endal.

### *Patsientide/erirühmade iseloomustus*

#### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega (sealhulgas dialüüsravi saavad patsiendid) patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. Sarnaselt tervete isikutega on pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsitav ainult väga vähesel määral. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on mõõdukalt pikenenud (2...3 tundi), on eritumine siiski kiire ja seega ravimi kumuleerumist ei teki.

#### Maksakahjustus

Kuigi maksatsirroosi korral (klass A ja B Child'i järgi) on ravimi poolväärtusaeg pikenenud 7...9 tunnini ja AUC väärtused suurenenud 5...7 korda, on ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon tervete isikutega võrreldes suurenenud ainult 1,5 korda.

#### Eakad

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

#### Teised patsientide erirühmad



### *Aeglased metaboliseerijad*

Ligikaudu 3% euroopa elanikkonnast puudub funktsioneeriv CYP2C19 ensüüm, mistõttu neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nimetatud indiviididel katalüüsib pantoprasooli metabolismi ilmselt CYP3A4. Pärast 40 mg pantoprasooli ühekordset manustamist oli keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 6 korda suurem kui funktsioneeriva CYP2C19 ensüümiga indiviididel (kiired metaboliseerijad). Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon oli aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 60% võrra kõrgem. See aga ei nõua pantoprasooli annustamise muutmist.

### Lapsed

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Rottidel teostatud kaheaastases kartsinogeensusuuringus leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmaos soomusrakulisi papilloome. Asendatud bensimidiasoolide mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni, on hoolikalt uuritud ning selle alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga seerumi gastriinitaseme massiivsele kõrgenemisele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi käigus suurte annustega. Närilistel teostatud kaheaastastes uuringutes täheldati maksakasvajate esinemissageduse suurenemist rottidel ja emastel hiirtel ning seda tõlgendati kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

Rottidel, kellele manustati ravimit suurimas annuses (200 mg/kg), täheldati kilpnäärme kasvujate vähest sagenemist. Nende kasvujate esinemist seostatakse pantoprasooli poolt põhjustatud türoksiini katabolismi muutustega roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole põhjust oodata kahjulikke toimeid kilpnäärmele.

Katseloomadel läbi viidud reproduktsiooniuuringutes täheldati vähest fetotoksilist toimet annuste puhul, mis ületasid 5 mg/kg.

Uuringutest ei ole ilmnenud andmeid teratogeense toime või toime kohta fertiilsusele.

Rottidel uuriti ravimi platsenta läbimist ning leiti, et see suureneb gestatsiooniaja kasvades. Selle tagajärjel suureneb pantoprasooli kontsentratsioon loote veres vahetult enne sündi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)  
Naatriumtsitraatdihüdraat  
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis: 3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist või manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on preparaadi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Mitte hoida külmkapis.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

*Müügipakend:*

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

*Pärast manustamiskõlblikuks muutmist või manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist:*

Mitte hoida külmkapis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

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

15 ml I tüüpi värvitust klaasist viaal, mis on suletud halli klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist eemaldatava kattega ning mis sisaldab 40 mg süstelahuse pulbrit.

Pakendi suurused: 1, 5, 10 ja 20 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Intravenoosse lahuse valmistamiseks süstida 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust viaali, milles on lüofiliseeritud pulber. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge ja värvitu. Seda lahust võib manustada otse või lahjendada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega. Lahjendamiseks tuleb kasutada klaasist või plastmassist konteinereid.

Nolpaza 40 mg süstelahuse pulbrit ei tohi lahustada ega lahjendada teiste kui ülalnimetatud lahustitega.

Selle ravimi intravenoosse manustamise kestus on 2...15 minutit.

Viaali sisu on ainult ühekordseks kasutamiseks. Allesjäänud või muutunud väljanägemisega lahus (nt kui lahus on hägune või selles esineb sade) tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

843514

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.02.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2020