

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Controloc 40 mg, gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg pantoprasooli (naatriumiseskvihüdraadina).

INN. *Pantoprazolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett (tablett).

Kollane ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pruuni tindiga märgistus „P40“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest:

- reflüksösofagiit.

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

Reflüksösofagiit

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

Täiskasvanud

Helicobacter pylori eradikatsioon kombineerituna kahe sobiva antibiootikumiga

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi korral, mille puhul on kindlaks tehtud *Helicobacter pylori* infektsioon, tuleb mikroorganismi hävitamiseks kasutada kombineeritud ravi. Mikroobide resistentsuse ning antibakteriaalsete ravimite kasutamise ja väljakirjutamise osas tuleb lähtuda

kohalikest kehtivatest juhistest (nt riiklikud ravijuhised). Sõltuvalt ravimresistentsusest on *H. pylori* hävitamiseks soovitatav kasutada järgnevaid raviskeeme:

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

Kombineeritud ravi korral *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks võetakse teine Controloc 40 mg tablett 1 tund enne õhtusööki. Tavaliselt on kombineeritud ravi kestuseks 7 päeva ning seda võib pikendada täiendavalt 7 päevaks nii, et ravi kogukestuseks on maksimaalselt kuni kaks nädalat. Kui haavandi paranemise saavutamiseks on vaja jätkata ravi pantoprasooliga, tuleb annuse valikul juhendada mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi raviks soovitatavatest annustest.

Kui kombineeritud ravi ei ole näidustatud, st et patsiendi *Helicobacter pylori* test on negatiivne, siis kehtivad Controloc 40 mg monoterapia korral järgmised annustamisjuhised:

Maohaavandi ravi

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

Kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Üks Controloc 40 mg tablett ööpäevas. Üksikjuhtudel võib annust kahekordistada (kaks Controloc 40 mg tabletti ööpäevas), eriti juhtudel, kui muu ravi ei ole aidanud. Kaksteistsõrmikuhaavandi korral piisab tavaliselt 2-nädalasest ravist. Kui see ei ole piisav, siis saavutatakse paranemine 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 annusega 80 mg ööpäevas (kaks Controloc 40 mg tabletti). Seejärel võib maohappe sekretsiooni mõõtmistulemuste alusel annust titreerida üles või alla vastavalt vajadusele. 80 mg ööpäevas ületavate annuste korral peab annuse manustama kahe eraldi üksikannusena. Ajutiselt võib annust suurendada kuni 160 mg pantoprasoolini ööpäevas, kuid seda ei tohi teha kauem kui adekvaatseks happesekretsiooni kontrolliks vaja on.

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

Patsientide eripopulatsioonid

Maksakahjustusega patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Controloc 40 mg tablette ei tohi kasutada *H. pylori* eradikatsiooniks kasutatavas kombineeritud ravis patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni häire, kuna puuduvad kliinilised andmed Controloc 40 mg kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta kombineeritud ravis nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

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

Lapsed

Ohutus- ja efektiivsusandmete vähesuse tõttu selles vanusegrupis ei soovitata Controloc 40 mg alla 12-aastastel lastel kasutada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb ravi ajal pantoprasooliga regulaarselt kontrollida maksaensüümide aktiivsust, eriti pikaajalise ravi korral. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu korral tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Kombineeritud ravi

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

Seedetrakti pahaloomuline haigus

Sümptomaatiline vastus pantoprasoolile võib maskeerida seedetrakti pahaloomulise haiguse sümptomeid ja võib põhjustada diagnoosi hilinemist. Alarmeerivate sümptomite (nt oluline planeerimata kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) esinemisel või kui esineb maohaavand või selle kahtlus, tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus.

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

Samaaegne kasutamine koos HIV proteaasi inhibiitoritega

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

Mõju B₁₂-vitamiini imendumisele

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga ja teiste pikaajalist ravi nõudvate maohappe hüpersekretsiooniga seotud seisunditega patsientidel võib pantoprasool nagu kõik happed blokeerivad ravimid vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist tingituna hüpo- või aklorhüüdrast. Seda peab arvestama patsientidel, kellel organismi varud on vähenenud või kellel on oht B₁₂-vitamiini vähenenud imendumiseks pikaajalise ravi korral või kellel tekivad vastavad kliinilised sümptomid.

Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi korral, eriti juhul kui raviperiood ületab ühte aastat, peavad patsiendid olema regulaarse järelevalve all.

Bakterite põhjustatud seedetrakti infektsioonid

Ravi Controloc 40 mg-ga võib veidi suurendada bakterite (nagu näiteks *Salmonella* ja *Campylobacter* või *C. difficile*) poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

Hüpomagneseemia

Patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d), nagu näiteks pantoprasool vähemalt 3 kuud, enamustel juhtudel üks aasta, on harva teatatud raske hüpomagneseemia juhtudest. Võivad esineda sellised hüpomagneseemia tõsised sümptomid, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad esineda ka varjatult ja jääda seetõttu tähelepanuta. Hüpomagneseemia võib viia hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia tekkeni (vt lõik 4.8). Enamustel nendest patsientidest on hüpomagneseemia (ja hüpomagneseemiaga seotud hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia) pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-ravi ärajätmist möödunud.

Tervishoiutöötajad peavad kaaluma magneesiumi taseme mõõtmist perioodiliselt (kindlasti aga enne PPI-ravi alustamist) patsientidel, kelle ravi on arvatavasti pikaajaline või kes kasutavad PPI-d koos digoksiiniga, või koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid).

Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutada suures annuses ja pikaajaliselt (kauem kui 1 aasta), võivad mõõdukalt tõsta puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurru tekkeriski, eelkõige eakatel või kui esinevad muud riskifaktorid. Vaatluslike uuringute põhjal võib öelda, et prootonpumba inhibiitorid võivad murru esinemise üldist riski suurendada 10...40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teiste riskifaktorite esinemisest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peavad saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja manustama piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

Rasked naha kõrvaltoimed

Pantoprasooli kasutamise seoses on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas mitmekujuline erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või surmavad ja mille esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.8).

Ravimi määramisel tuleb patsiente teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid tähelepanelikult jälgida.

Kui tekivad neile reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb pantoprasooli kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda muud ravi.

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

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Controloc 40 mg-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.

Controloc 40 mg sisaldab naatriumi

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid pH-st sõltuva imendumise farmakokineetikaga

Maohappe sekretsiooni tugeva ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool takistada 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

Mõnedel patsientidel on teatatud metotreksaadi taseme tõusust, kui samaaegselt on kasutatud suures annuses (nt 300 mg) metotreksaati ja prootonpumba inhibiitoreid. Seetõttu võib kaaluda ajutist pantoprasooli ärajätmist juhtudel, kui kasutatakse suures annuses metotreksaati, näiteks kasvaja ja psoriaasi korral.

Muud koostoimeuuringud

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

Koostoimeuuringutes nimetatud ensüümsüsteemi poolt metaboliseeritavate ravimitega (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.

Muude koostoimeuuringute tulemused näitavad, et pantoprasool ei mõjutanud CYP1A2 (näiteks kofeiin ja teofülliin), CYP2C9 (näiteks piroksikaam, diklofenak, naprokseen), CYP2D6 (näiteks metoprolol) ja CYP2E1 (näiteks etanool) poolt metaboliseeritavate toimeainete metabolismi ega mõjuta p-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini imendumist.

Koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega ei ole täheldatud.

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

Ravimid, mis indutseerivad või inhibeerivad CYP2C19

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

Ravimi mõju laborianalüüsidele

Pantoprasooli kasutanud patsientidelt on saadud mõningate tetrahüdrokannabinooli (THC) suhtes skriinimise uriinianalüüsidega valepositiivseid tulemusi. Positiivsete tulemuste kontrollimiseks tuleb kaaluda muud kinnitavat meetodit.

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 Controloc 40 mg kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Loomkatsetes on leitud, et pantoprasool eritub piima. Andmed pantoprasooli eritumisest inimese rinnapiima on puudulikud, kuid on teatatud pantoprasooli eritumisest inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsustada rinnaga toitmise katkestamine või Controloc 40 mg ravi katkestamine/jätkamine, arvestades imetamise kasu lapsele ja Controloc 40 mg kasu naisele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Ravimi kasutamisel võivad tekkida sellised kõrvaltoimed, nagu näiteks pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkel ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinatega töötada.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed võivad tekkida ligikaudu 5%-l pantoprasooliga ravitavatest patsientidest.

Alljärgnevas tabelis on pantoprasooli kõrvaltoimed esitatud järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni kohaselt:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 10\ 000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ravimi turuletulekujärgse kogemuse käigus registreeritud kõrvaltoimete puhul ei ole võimalik hinnata nende esinemissagedust, seetõttu on nende puhul kasutatud terminit „teadmata“.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud pantoprasooli kõrvaltoimed

Sagedus Organ- süsteemi klass	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			Hüperlipideemiad ja vere lipiididesisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool), kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneseemia (vt lõik 4.4), hüpokaltseemia ⁽¹⁾ , hüpokaleemia ⁽¹⁾
Psühhiaatrilised häired		Unehäired	Depressioon (ja kõik agravatsioonid)	Desorientatsioon (ja kõik agravatsioonid)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka nende sümptomite agravatsioon)
Närvistüsteemi häired		Peavalu, pearinglus	Maitsetundlikkuse muutused		Paresteesia
Silma kahjustused			Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired	Maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)	Kõhulahtisus, iiveldus/ oksendamine, kõhuvähenemine ja puhitus, kõhukinnisus, suukuivus, valu ja ebamugavustunne kõhus			Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse tõus (transaminaasid, gammaglutamüültransferaas)	Bilirubiini-sisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus, kollatõbi, hepatotsellulaarne puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve/ eksanteem/ erupatsioon, nahasügelus	Nõgestõbi, angioödem		Stevensi-Johnsoni sündroom, Lyelli sündroom (TEN), ravimi reaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), mitmekujuline erüteem, valgustundlikkus, naha subakuutne eritematoosne luupus (vt lõik 4.4)

Organ-süsteemi klass	Sagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Puusaluu-, randmeluu- või lülisambamurd (vt lõik 4.4)	Liigesvalu, lihasvalu		Lihase kramp ⁽²⁾
Neerude ja kuseteede häired						Tubulo-interstitsiaalne nefriit (võimaliku progresseerumisega neerupuudulikkuseks)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Asteenia, roidumus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus, perifeersed tursed		

⁽¹⁾ Hüpokaltseemia ja/või hüpokaleemia võivad olla seotud hüpomagneseemiaga (vt lõik 4.4).

⁽²⁾ Lihase krambid tekivad elektrolüütide tasakaaluhäire tulemusel.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomeid inimestel ei ole teada.

Süsteemsel ekspositsioonil olid annused kuni 240 mg, mis manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul, hästi talutavad.

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult valkudega, siis ei ole see eriti 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 substituteeritud bensimidiasool, mis pärsib maos soolhappe sekretsiooni, blokeerides spetsiifiliselt mao parietaalrakkude prootonpumbad.

Pantoprasool muutub oma aktiivseks vormiks happelises keskkonnas parietaalrakkudes, kus ta pärsib ensüümi H⁺, K⁺-ATPaasi, st soolhappe produktsiooni viimast lüli maos.

Pärssiv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse sümptomitest vabanemine 2 nädala jooksul. Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele ja H₂-retseptorite inhibiitoritele vähendab pantoprasool mao happesust ja kutsus seeläbi esile plasma gastriinisisalduse suurenemise vastavalt happesuse langusele. Gastriinisisalduse tõus on

pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalselt, võib see pärssida soolhappe sekretsiooni sõltumatult stimulatsioonist teiste ainete poolt (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin). Toime on ühesugune nii ravimi suu kaudu kui veeni manustamisel.

Farmakodünaamilised toimed

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamusel juhtudel normaalset taset. Pikaajalisel kasutamisel gastriini tase enamikul juhtudel kahekordistub. Ülemäärast suurenemist esineb siiski ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalisel ravil üksikjuhtudel veidi või mõõdukalt suureneda spetsiifiliste endokriinrakkude arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Senini läbi viidud uuringutes siiski ei ole inimesel täheldatud kartsinoidieelse seisundi (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoidi teket, mida on leitud loomuuringutes (vt lõik 5.3).

Vastavalt loomkatsete tulemustele ei saa pikaajalise, üle ühe aasta kestva pantoprasooliga ravi korral täielikult välistada mõju kilpnäärme endokriinsetele parameetritele.

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pantoprasool imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmast saavutatakse isegi ühekordse 40 mg annuse suukaudse manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2...3 mikrogrammi/ml saavutatakse keskmiselt ligikaudu 2,5 tunniga ja need väärtused jäävad püsima pärast korduvat manustamist.

Farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli kineetika plasmast lineaarne nii suukaudse kui veenisisesel manustamisel järgselt.

Tableti manustamisel leiti absoluutne biosaadavus olevat ligikaudu 77%. Samaaegne söömine ei mõjuta kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC), maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja seeläbi biosaadavust. Manustamisel koos toiduga suureneb üksnes nende saabumisaja varieeruvus.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Pantoprasool 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. Üksikudel juhtudel on täheldatud eliminatsiooniaja pikenemist. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalraku prootonpumpadega ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis toime (happe sekretsiooni pärssimise) palju pikema kestusega.

Pantoprasooli metaboliidid erituvad peamiselt (80%) neerude kaudu, ülejäänud osa eritub väljaheitega. Põhimetaboliit nii seerumis kui uriinis on desmetüülantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 h) ei ole palju pikem kui pantoprasoolil.

Eripopulatsioonid

Aeglased metaboliseerijad

Ligikaudu 3%-l euroopa elanikkonnast puudub funktsioneeriv CYP2C19 ensüüm ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nimetatud indiviididel katalüüsib pantoprasooli metabolismi ilmselt peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg pantoprasooli ühekordset manustamist oli plasma kontsentratsioonikõvera alune keskmine 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. Need uuringu tulemused ei mõjuta mingil moel pantoprasooli annustamist.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega (sealhulgas dialüüsravi saavad) patsientidel ei ole annuse vähendamine soovitatav. Sarnaselt tervete isikutega on ka nendel pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Pantoprasool on dialüüsiv ainult väga vähesel määral. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on mõõdukalt pikenenud (2...3 h), on eritumine siiski kiire ja ravimi kumuleerumist ei toimu.

Maksakahjustus

Kuigi maksatsirroosiga patsientide korral (klass A ja B Childi järgi) on ravimi poolväärtusaeg pikenenud 7...9 tunnini ja AUC suurenenud 5...7 korda, on maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenenud ainult 1,5 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega.

Eakad

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

Lapsed

20 mg või 40 mg pantoprasooli ühekordse suukaudse manustamise järel lastele vanuses 5...16 aastat olid AUC ja C_{max} väärtused täiskasvanutega samas suurusjärgus.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus rottidel leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmago lamerakulisi papilloome. Mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni substituteeritud bensimidoolide toimele, on hoolikalt uuritud ning see võimaldab järeldada, et tegemist on teisese reaktsiooniga oluliselt suurenenud gastriinitasemetele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi käigus pantoprasooli suurte annustega. Kaheaastastes uuringutes närilistel täheldati maksakasvajate esinemissageduse tõusu rottidel ja emastel hiirtel ning seda tõlgendati kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

Rottidel, kellele manustati ravimit suurimates annustes (200 mg/kg), täheldati kilpnäärme kasvajate esinemissageduse vähest suurenemist. Nende kasvajate esinemist seostatakse pantoprasoolist põhjustatud muutustega türoksiini lagundamises roti maksas. Kuna inimesel kasutatavad terapeutilised annused on väikesed, ei ole oodata kahjulikke toimeid kilpnäärme poolt.

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

rühmadel sarnased ja ka kehamasside vähenemise suundumus hakkas pärast ravimivaba taastumisperioodi tagasi pöörama. Suremuse suurenemisest 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 ei leitud kõrvaltoimeid annusega 3 mg/kg, 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 tuum

veevaba naatriumkarbonaat
mannitool (E421)
krospovidoon
povidoon K90
kaltsiumstearaat

Tableti kate

hüpromelloos
povidoon K25
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
propüleenglükool (E1520)
metakrüülhappe etüülakrülaadi kopolümeer (1 : 1)
polüsorbaat 80
naatriumlaaurüülsulfaat
trietüülsitraat

Trükivärv

shellak
punane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
kontseentreeritud ammoniaagilahus

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend

3 aastat.

Pudel

Avamata: 3 aastat.
Pärast esmast avamist: 100 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid koos madaltihedast polüetüleenist (LDPE) keeratava korgiga, mis sisaldavad 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2 x 49) või 100 gastroresistentset tabletti.

Haiglapakendid: kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid koos madaltihedast polüetüleenist (LDPE) keeratava korgiga, mis sisaldavad 50, 90, 100, 140, 140 (10 x 14), 150 (10 x 15) või 700 (5 x 140) gastroresistentset tabletti

Blistrid (Al/Al blisterid) ilma papist tugevduseta või papist tugevdusega (blisritasku), mis sisaldavad 7, 10, 14, 15, 24, 28, 30, 48, 49, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2 x 49), 100, 112 või 168 gastroresistentset tabletti.

Haiglapakendid: blisterid (Al/Al blisterid) ilma papist tugevduseta või papist tugevdusega (blisritasku), mis sisaldavad 50, 90, 100, 140, 50 (50 x 1), 140 (10 x 14), 150 (10 x 15), 500 või 700 (5 x 140) gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

296400

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.02.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2023

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Raviameti kodulehel.