

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## (retseptiravimile)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza, 20 mg gastroresistentsed tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg pantoprasooli (pantoprasoolnaatriumseskvihüdraadina).  
INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett sisaldab 18 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Pruunikaskollane, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

*Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest*

- Sümptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus.
- Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja retsidiivi profülaktika.

*Täiskasvanud*

- Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskigrupi patsientidel, kellel on vajalik MSPVA pidev kasutamine (vt lõik 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tablette ei tohi närida ega purustada ning need tuleb sisse võtta tervelt koos veega 1 tund enne sööki.

Soovituslik annus

*Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest*

Sümpomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus

Soovitatav suukaudne annus on üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett ööpäevas. Sümptomite taandumine saavutatakse tavaliselt 2...4 nädala jooksul. Kui sellest ei piisa, saavutatakse tervenemine tavaliselt järgneva 4 nädala jooksul. Kui sümptomite taandumine on saavutatud, on võimalik sümptomite taastumist vastavalt vajadusele võetavale ravile ära hoida annusega 20 mg üks kord ööpäevas. Kui vastavalt vajadusele tehtava raviskeemiga ei ole võimalik sümptomite taastumist küllaldaselt kontrolli all hoida, võib kaaluda üleminekut püsivale raviskeemile.

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

### Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja retsidiivi profülaktika

Pikaajaliseks raviks soovitatav säilitusannus on üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett ööpäevas. Relapsi tekkimisel võib seda annust suurendada 40 mg-ni ööpäevas. Selleks otstarbeks on soovitatav kasutada Nolpaza 40 mg gastroresistentseid tablette. Relapsi möödumisel tuleb annust uuesti vähendada 20 mg pantoprasoolini ööpäevas.

### *Täiskasvanud*

Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskirühma patsientidel, kellel on vajalik MSPVA pidev kasutamine

Soovitatav suukaudne annus on üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett ööpäevas.

### *Patsientide eripopulatsioonid*

#### *Alla 12 aasta vanused lapsed*

Nolpaza't ei soovitata kasutada alla 12 aastastel lastel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

### *Maksakahjustus*

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

### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### *Maksakahjustus*

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

### *Samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega*

Nolpaza 20 mg tablettide kasutamine mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) poolt põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks on õigustatud ainult patsientidel, kellel on vajadus pidevaks MSPVA-raviks ja kellel on suurenenud risk mao- ja sooletrakti komplikatsioonide tekkeks. Riski suuruse hindamine peaks tuginema individuaalsetele riskifaktoritele, nt kõrge vanus (>65 eluaastat), anamneesis mao- või kaksteistsõrmiksoole haavand või verejooks seedetrakti ülaosast.

### *Alarmerivate sümptomite esinemine*

Mistahes alarmerivate sümptomite (nt märkimisväärne planeerimata kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse, aneemia või veriroe) või maohaavandi või selle kahtluse esinemisel tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus, sest ravi pantoprasooliga võib leevendada pahaloomulise kasvaja sümptome ning edasi lükata selle diagnoosimist.

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

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

### *Samaaegne kasutamine koos atasanaviiriga*

Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori samaaegne kasutamine on hädavajalik, on soovitatav patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (näiteks viiruskoormus) ning atasanaviiri annust suurendada 400 mg-ni koos 100 mg ritonaviiriga. Pantoprasooli annus ei tohi ületada 20 mg ööpäevas.

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

Pantoprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist, tingituna hüpo- või aklorhüüdriast. Seda tuleb arvestada patsientidel, kelle organismis B<sub>12</sub>-vitamiini varud on vähenenud või kellel on riskifaktorid B<sub>12</sub>-vitamiini imendumise vähenemiseks pikaajalise ravi korral või kellel esinevad vastavad kliinilised sümptomid.

### *Pikaaegne ravi*

Pikaajalise ravi korral, eeskätt kui raviperiood ületab ühte aastat, tuleb patsiente regulaarselt jälgida.

### *Bakterite poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonid*

Pantoprasool, sarnaselt kõigile prootonpumba inhibiitoritele (PPI-d), võib suurendada ülemises seedetraktis tavaliselt elunevate bakterite arvu. Ravi Nolpaza'ga võib veidi suurendada bakterite (nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*) poolt põhjustatud seedetrakti infektsioonide tekkeriski.

### *Hüpomagneseemia*

Patsientidel, kes on saanud ravi PPI-ga (nagu pantoprasool) vähemalt kolm kuud ja enamikel juhtudel aasta, on täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Võivad tekkida hüpomagneseemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja ventrikulaarne arütmia, kuid nad võivad alata märkamatuult ja jääda tähelepanuta. Enamusel sellistel patsientidel hüpomagneseemia taandus pärast magneesiumivaru täiendamist ja PPI-ga ravi lõpetamist.

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

### *Puusa, randme ja lüüsisamba murrud*

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

### *Sorbitool*

Nolpaza sisaldab sorbitooli. Harvaesineva kaasasündinud fruktoosi talumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

### *Pantoprasooli mõju teiste ravimite imendumisele*

Maohappe sekretsiooni tugeva ja pikaajalise pärssimise tõttu võib pantoprasool vähendada nende ravimite imendumist, mille biosaadavus sõltub mao pH-st, näiteks mõned asooli-tüüpi seenevastased preparaadid nagu ketokonasool, itrakonasool ja posakonasool ning teised ravimid nagu erlotiniib.

### *HIV infektsiooni ravimid (atasanaviir)*

Atasanaviiri ja teiste HIV-infektsiooni ravimite, mille imendumine sõltub pH-st, manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega võib oluliselt vähendada nimetatud HIV infektsiooni ravimite

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

biosaadavust, mis omakorda võib mõjutada nende ravimite efektiivsust. Seetõttu ei ole prootonpumba inhibiitorite samaaegne manustamine koos atasanaviiriga soovitatav (vt lõik 4.4).

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

Kuigi kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole samaaegsel manustamisel koos fenprokumooni või varfariiniga koostoimeid täheldatud, on turuletulekujärgsel perioodil teatatud üksikutest INR'i muutuste juhtudest samaaegse ravi jooksul. Seetõttu soovitatakse kumariini-tüüpi antikoagulantidega (näiteks fenprokumoon või varfariin) ravitavatel patsientidel monitoorida protrombiini aega/INR'i pärast pantoprasool-ravi algust, lõppu või pantoprasooli ebaregulaarse kasutamise jooksul.

#### *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 etünüülöstradioli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased preparaadid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

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

Koostoimeid samaaegselt manustatud antatsiididega ei ole täheldatud.

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

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

### *Rasedus*

Puuduvad adekvaatsed andmed pantoprasooli kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomuuringutes on täheldatud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Nolpaza't võib raseduse ajal kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

### *Imetamine*

Loomuuringutes on leitud, et pantoprasool eritub piima. On andmeid, et pantoprasool eritub ka inimese rinnapiima. Otsus, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi Nolpaza'ga, tuleb langetada võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ning Nolpaza ravist saadavat kasu emale.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi ajal võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkel tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Ravimi kõrvaltoimeid võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja peavalu, mis tekivad ligikaudu 1% patsientidest.

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

Pantoprasooliga esinenud kõrvaltoimed on toodud alljärgnevas tabelis 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 ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (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

<b>Sagedus</b> <b>Organ-</b> <b>süsteemi klass</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia; leukopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (kaasa arvatud anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperlipideemias ja vere lipiididesisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneseemia (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired	Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorientatsioon (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka olemasolevate sümptomite ägenemine)
Närvisüsteemi häired	Peavalu; pearinglus			
Silma kahjustused		Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja paisumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (transaminaasid,	Bilirubiinisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksarakkude

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

	gamma-GT)			puudulikkus
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Lööve/eksanteem/eruptsioon;nahasügelus	Nõgestõbi; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem, valgustundlikkus
Lihaskoe ja sidekoekahjustused	Puusa-, randme- ja lülisambamurrud (vt lõik 4.4)	Liigesvalu; lihasvalu		
Neerude ja kuseteede häired				Interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; jõuetus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

Annuseid kuni 240 mg, mis manustati veenisiseselt 2 minuti jooksul, taluti hästi.

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole ta kergelt dialüüsiv.

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid

ATC-kood: A02BC02

#### Toimemehhanism

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

Pantoprasool 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 vähenemise ja seeläbi suurendab gastriinisisaldust proportsionaalselt happesuse langusega. Gastriinisisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalselt, võib ta inhibeerida soolhappe sekretsiooni sõltumatult teiste ainete (atsetüülkoliin, histamiin, gastriin) stimulatsioonist. Toime on ühesugune nii ravimi suukaudsel kui ka intravenoosel manustamisel.

Pantoprasooli kasutamisel suureneb tühja kõhu gastriinisisaldus. Lühiajalisel kasutamisel ei ületa see enamusel juhtudel normaalset taset. Pikaajalisel kasutamisel gastriinisisaldus enamikul juhtudel kahekordistub. Liigset suurenemist esineb ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalise ravi korral üksikjuhtudel vähesel kuni mõõdukal määral suureneda spetsiifiliste endokriinrakkude (ECL)

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Senini inimestel läbi viidud uuringutes ei ole täheldatud loomkatsetes leitud kartsinoidi-eelseid seisundeid (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoide (vt lõik 5.3).

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

## 5.2. Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pantoprasool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas kujuneb isegi ühekordse 20 mg suukaudse annuse manustamise järgselt. Maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...1,5 mikrogrammi/ml saavutatakse ligikaudu 2,0...2,5 tunniga ja need väärtused jäävad konstantseks ka korduval manustamisel. Farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt. Annusevahemikus 10...80 mg on pantoprasooli farmakokineetika 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 ja seeläbi biosaadavust. Manustamisel koos toiduga suureneb üksnes nende saabumise aja varieeruvus.

### Jaotumine

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

### Eritumine

Toimeaine metaboliseeritakse 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 seondumise tõttu parietaalraku prootonpumbaga ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis ravimi toime (soolhappe 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 desmetüülantoprasool, mis konjugeeritakse sulfaadiga. Põhimetaboliidi poolväärtusaeg (ligikaudu 1,5 tundi) ei ole oluliselt pikem kui pantoprasoolil endal.

### Patsientide/indiviidide erigrupid

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.

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 toimu.

Kuigi maksatsirroosi korral (klass A ja B Child'i järgi) on ravimi poolväärtusaeg pikenenud 3...6 tunnini ja AUC suurenenud 3...5 korda, on ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas tervete isikutega võrreldes suurenenud ainult 1,3 korda.

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

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

### *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 prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel teostatud kaheaastases kartsinogeensuuringus leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel esmaos skvamoosrakulisi papilloome. Bensimidoolide mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni, on hoolikalt uuritud ning nende alusel on võimalik järeldada, et tegemist on sekundaarse reaktsiooniga gastriinitaseme massiivsele kõrgenemisele, mis tekib rottidel pikaajalise ravi käigus suurte annustega. Närilistel teostatud kaheaastastes uuringutes 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 kilpnäärmekasvajate vähest sagenemist. Nende kasvajate 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 reproduktsiooniuringutes täheldati vähest fetotoksilist toimet annuste korral, mis ületasid 5 mg/kg. Uuringutest ei ole ilmnenud andmeid teratogeensete toimete 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**

#### Tableti sisu:

Mannitool,  
Krospovidoon (tüüp B),  
Veevaba naatriumkarbonaat,  
Sorbitool (E420),  
Kaltsiumstearaat.

#### Tableti kate:

Hüpromelloos,  
Povidoon (K25),  
Titaandioksiid (E171),  
Kollane raudoksiid (E172),  
Propüleenglükool,  
Metakrüülhappe-etüülakrülaatkopolümeer,  
Naatriumlauryülsulfaat,  
Polüsorbaat 80,  
Makrogool 6000,  
Talk.

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim



## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### HDPE purk:

Kõlblikkusaeg pärast purgi esmast avamist on 3 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Purk: Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (OPA/Al/PVC ja alumiiniumfoolium) kartongkarbis.

Karbis on 14, 15, 20, 28, 30, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1, 112 või 140 gastroresistentset tabletti.

HDPE purgid keeratava PP korgiga, millesse on lisatud niiskuseemaldaja silikageeliga.

Purgis on 100 või 250 gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

549807

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.06.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** aprillis 2013

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE (käsimüügiravimile)

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolpaza, 20 mg gastroresistentsed tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg pantoprasooli (pantoprasoolnaatriumiseskvihüdraadina).  
INN. *Pantoprazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks Nolpaza 20 mg gastroresistentne tablett sisaldab 18 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Pruunikaskollane, ovaalne, kergelt kaksikkumer tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Gastroösofageaalse reflukshaiguse vaevuste (kõrvetised ja mao-söögitoru tagasivoolusümptomid) lühiaegne ravi täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 20 mg pantoprasooli (üks tablett) ööpäevas.

Sümptomite leevendamiseks võib olla vaja tablette võtta 2...3 järjestikusel päeval. Pärast sümptomite kadumist tuleb ravi katkestada.

Ilma arstiga konsulteerimata ei tohi ravi kesta üle 4 nädala.

Kui sümptomid püsivad pärast 2-nädalast pidevat ravi, peab patsient pöörduma arsti poole.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakatel patsientidel ega neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Kasutamine lastel

Ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu ei soovitata Nolpaza't alla 18-aastastel lastel ja noorukitel kasutada.

Manustamisviis

Nolpaza 20 mg gastroresistentsid tablette ei tohi närida ega purustada ning need tuleb sisse võtta tervelt koos veega enne sööki.

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide, sorbitooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

Samaaegne manustamine koos atasanaviiriga (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole:

- kui neil esineb planeerimata kehakaalu langus, aneemia, seedetrakti verejooks, neelamishäired, püsiv oksendamine või veriokse, sest ravi pantoprasooliga võib leevendada raske haiguse sümptome ning edasi lükata selle diagnoosimist. Ülaltoodud juhtudel tuleb välistada pahaloomulise haiguse võimalus;
- kui neil on varem esinenud maohaavand või neil on teostatud seedetrakti operatsioon;
- kui nad on seedehäirete või kõrvetiste tõttu saanud sümptomaatilist ravi enam kui 4 nädala vältel;
- kui neil on kollatõbi, maksafunktsiooni halvenemine või maksahaigus;
- kui neil on mõni muu tõsine haigus, mis mõjutab nende üldist tervislikku seisundit;
- kui nad on üle 55-aastased ning nende sümptomid on tekkinud elus esimest korda või kui sümptomite iseloom on hiljuti muutunud.

Patsiendid, kellel on pika aja vältel esinenud korduvad seedehäire või kõrvetiste sümptomid, peavad regulaarselt külastama oma arsti. Eeskätt üle 55-aastased patsiendid, kes võtavad igapäevaselt seedehäire või kõrvetiste raviks mõnda käsimüügiravimit, peavad sellest informeerima oma arsti või apteekrit.

Samaaegselt ei tohi patsiendid kasutada mõnda muud prootonpumba inhibiitorit või H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistit.

Kui patsiendil on lähiajal plaanis endoskoopiline uuring või väljahingatava õhu urea test, siis tuleb enne selle ravimi võtmist konsulteerida arstiga.

Patsiente tuleb informeerida, et tabletid ei ole mõeldud vaevuste koheseks leevendamiseks.

Sümptomite vähenemine ilmneb tavaliselt pärast ühepäevast ravi pantoprasooliga, aga kõrvetissümptomite täielikuks paranemiseks võib olla vajalik võtta tablette kuni 7 päeva. Patsiendid ei tohi pantoprasooli võtta profülaktilise ravimina.

Mistahes põhjusel maohappesuse vähenemisel – sealhulgas ravi korral prootonpumba inhibiitoritega – suureneb seedetraktis tavaliselt elunevate bakterite arv. Ravi maohappesust vähendavate ravimitega suurendab veidi seedetrakti infektsioonide, nagu näiteks *Salmonella*, *Campylobacter* või *C. Difficile* poolt põhjustatud infektsioon, tekkeriski.

#### *Hüpomagneseemia*

Patsientidel, kes on saanud ravi PPI-ga (nagu pantoprasool) vähemalt kolm kuud ja enamikel juhtudel aasta, on täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Võivad tekkida hüpomagneseemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid nad võivad alata märkamatuult ja jääda tähelepanuta. Enamusel sellistel patsientidel hüpomagneseemia taandus pärast magneesiumivarude täiendamist ja PPI-ga ravi lõpetamist.

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

Nolpaza sisaldab sorbitooli. Harvaesineva kaasasündinud fruktoositalumatusesega patsiendid ei tohi

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

seda ravimit kasutada.

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

Nolpaza võib vähendada nende toimeainete imendumist, mille biosaadavus sõltub pH-st (nt ketokonasool).

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus vähenes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri samaaegsel manustamisel koos omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) või 400 mg atasanaviiri samaaegsel manustamisel koos lansoprasooliga (60 mg ühekordse annusena) olulisel määral atasanaviiri biosaadavus. Atasanaviiri imendumine on pH-st sõltuv. Seetõttu ei tohi pantoprasooli manustada samaaegselt koos atasanaviiriga (vt lõik 4.3).

Pantoprasool metaboliseeritakse maksas tsütokroom P450 ensüümsüsteemi poolt. Ei saa välistada koostoimeid teiste sama ensüümsüsteemi poolt metaboliseeritavate ravimite ja ainetega. Siiski ei täheldatud vastavates kliinilistes uuringutes pantoprasoolil olulisi koostoimeid karbamasepiini, kofeiini, diasepaami, diklofenaki, digoksiini, etanooli, glibenklamiidi, metoprololi, naprokseeni, nifedipiini, fenütoiini, piroksikaami, teofüllini ning levonorgestreeli ja etünüülöstradioli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega.

Kuigi kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole samaaegsel manustamisel koos fenprokumooni ega varfariiniga koostoimeid täheldatud, on turuletulekujärgsel perioodil teatatud üksikutest INR'i muutuste juhtudest samaaegse ravi jooksul. Seetõttu soovitatakse kumariini-tüüpi antikoagulantidega (näiteks fenprokumoon või varfariin) ravitavatel patsientidel monitoorida protrombiini aega/INR'i pärast pantoprasool-ravi algust, lõppu või pantoprasooli ebaregulaarse kasutamise jooksul.

Koostoimeid samaaegselt kasutatavate antatsiididega ei ole täheldatud.

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

##### Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed pantoprasooli kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomuuringutes on täheldatud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Nolpaza't võib raseduse ajal kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

##### Imetamine

Loomuuringutes on leitud, et pantoprasool eritub piima. On andmeid, et pantoprasool eritub ka inimese rinnapiima. Otsus, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi Nolpaza'ga, tuleb langetada võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ning Nolpaza ravist saadavat kasu emale.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ravimi kõrvaltoimeid võib eeldada ligikaudu 5% patsientidest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus ja peavalu, mis tekivad ligikaudu 1% patsientidest.

Pantoprasooliga esinenud kõrvaltoimed on toodud alljärgnevas tabelis järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni kohaselt:

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (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

Organ-süsteemi klass	Sagedus	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Trombotsütopeenia; leukopeenia	
Närvisüsteemi häired		Peavalu; pearinglus			
Silma kahjustused			Nägemishäired/ ähmane nägemine		
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus; iiveldus/ oksendamine; kõhupuhitus ja paisumine; kõhukinnisus; suukuivus; valu ja ebamugavustunne kõhus			
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve/ eksanteem/ erupsioon; nahasügelus	Nõgestõbi; angioödeem		Stevensi-Johnsoni sündroom; Lyelli sündroom; multiformne erüteem; valgustundlikkus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Liigesvalu; lihaskoe valu		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemiad ja vere lipiididesisalduse suurenemine (triglütseriidid, kolesterool); kehakaalu muutused		Hüponatreemia, hüpomagneseemia (vt lõik 4.4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia; jõuetus ja halb enesetunne	Kehatemperatuuri tõus; perifeersed tursed		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (kaasa arvatud anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaktiline šokk)		

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (transaminaasid, gammaglutamüül-transferaas)	Vere bilirubiinisalduse suurenemine		Maksarakkude kahjustus; kollatõbi; maksarakkude puudulikkus
Psühhiaatrilised häired	Unehäired	Depressioon (ja kõik ägenemised)	Desorientatsioon (ja kõik ägenemised)	Hallutsinatsioon; segasus (eelkõige vastava eelsoodumusega patsientidel ning ka olemasolevate sümptomite ägenemine)

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid inimesel ei ole teada.

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

Kuna pantoprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole ta eriti dialüüsiv.

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

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid

ATC-kood: A02BC02

##### Toimemehhanism

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

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.

Pärssiv toime sõltub annusest ning mõjutab nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni. Enamikul patsientidel saavutatakse kõrvetistest ja happerefluksi sümptomitest vabanemine 1 nädala jooksul. Pantoprasool vähendab mao happesust ja kutsub seeläbi esile plasma gastriinisalduse suurenemise vastavalt happesuse langusele. Gastriinisalduse tõus on pöörduv. Kuna pantoprasool seondub ensüümiga raku retseptoritasemest distaalselt, võib ta mõjutada soolhappe sekretsiooni sõltumatult stimulatsioonist teiste ainete poolt (atsetüülkoliin, histamiin, gastrin). Toime on ühesugune nii toimeaine suu kaudu kui veeni manustamisel.

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 ainult üksikjuhtudel. Selle tulemusena võib pikaajalisel ravil üksikjuhtudel veidi kuni mõõdukalt suureneda spetsiifiliste endokriinrakkude arv maos (lihtne kuni adenomatoosne hüperplaasia). Senini läbi viidud uuringutes ei ole inimesel täheldatud kartsinoidi eelse seisundi (atüüpiline hüperplaasia) ega mao kartsinoidi teket, mida on leitud loomuringutes (vt lõik 5.3).

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

### Kliiniline efektiivsus

5960 gastroösofagealse reflukshaigusega (GERD) patsienti, keda raviti 20 mg pantoprasooli monoterapiaga, hõlmanud 17 uuringu retrospektiivses analüüsis hinnati happerefluksiga kaasnevaid sümptome, nagu näiteks kõrvetised ja happe regurgitatsioon, standardiseeritud metodoloogia abil. Analüüsi valitud uuringutes pidi olema vähemalt üks refluksisümptomite registreerimine 2 nädalat pärast ravi alustamist. GERD-i diagnoos nimetatud uuringutes põhines endoskoopilisel uuringul, välja arvatud üks uuring, milles patsientide lülitamine uuringusse põhines üksnes sümptomitel.

Nimetatud uuringutes oli pantoprasooli grupis patsientide osakaal, kes vabanesid 7-päevase raviga täielikult kõrvetistest, vahemikus 54,0% kuni 80,6%. 14- ja 28-päevase ravi järel vabanes täielikult kõrvetistest vastavalt vahemikus 62,9% kuni 88,6% ja 68,1% kuni 92,3% patsientidest.

Happelise regurgitatsiooni sümptomitest vabanemise osas täheldati kõrvetistele sarnaseid tulemusi. Pärast 7-päevast ravi vabanes happelise regurgitatsiooni sümptomitest täielikult vahemikus 61,5% kuni 84,4% patsientidest, pärast 14-päevast ravi vahemikus 67,0% kuni 90,4% patsientidest ja pärast 28-päevast ravi vahemikus 75,2% kuni 94,5% patsientidest.

Pantoprasool oli kõigis uuringutes parem kui platseebo või H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistid. Happelise refluksi sümptomitest vabanemine ei sõltunud nimetamisväärselt GERD-i staadiumist ravi alustamisel.

## **5.2. Farmakokineetilised omadused**

Pantoprasooli farmakokineetika on ühesugune nii ühekordse kui ka korduva manustamise korral. Annustevahemikus 10...80 mg oli pantoprasooli plasmakineetika lineaarne nii suukaudse kui veenisisesel manustamise järgselt.

### Imendumine

Pantoprasool imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Absoluutne biosaadavus tableti manustamisel on ligikaudu 77%. Keskmiselt saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon (C<sub>max</sub>) 1...1,5 mikrogrammi/ml ühekordse 20 mg annuse suukaudse manustamise järgselt ligikaudu 2,0...2,5 tunni pärast (T<sub>max</sub>) ja need väärtused jäävad püsima pärast korduvat manustamist. Samaaegne söömine ei mõjutanud biosaadavust (AUC või C<sub>max</sub>), aga suurendas maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja pikendamise (T<sub>lag</sub>) varieeruvust.

### Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 0,15 l/kg ja seondumine plasmavalkudega ligikaudu 98%.

### Metabolism ja eritumine

Kliirens on ligikaudu 0,1 l/h/kg ja terminaalne poolväärtusaeg (t<sub>1/2</sub>) ligikaudu 1 tund. Kliinilistes uuringutes täheldati üksikjuhtudel eliminatsiooni pikendamist. Pantoprasooli spetsiifilise seondumise tõttu parietaalraku prootonpumpadega ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg korrelatsioonis toime (soolhappe sekretsiooni pärssimise) palju pikema kestusega.

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

### Patsientide erigrupid

#### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (sealhulgas dialüüsi saavatel patsientidel, sest see eemaldab verest väga väheses koguses pantoprasooli) ei ole annuse vähendamine vajalik. Sarnaselt tervete isikutega on pantoprasooli poolväärtusaeg lühike. Kuigi põhimetaboliidi poolväärtusaeg on pikem (2...3 h), on eritumine siiski kiire ja ravimi kumuleerumist ei toimu.

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim

### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel (klass A, B ja C Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) pikenes pantoprasooli poolväärtusaeg 3...7 tunni võrra ja AUC suurenes 3...6 korda, samas suurenes  $C_{max}$  tervete vabatahtlikega võrreldes ainult 1,3 korda.

### Eakad

Vähesel AUC ja  $C_{max}$  tõusul eakatel vabatahtlikel noorematega võrreldes ei ole samuti kliinilist tähtsust.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Kaheaastases kartsinogeensuuringus rottidel leiti neuroendokriinseid kasvajaid. Lisaks sellele leiti rottidel eesmao soomusrakulisi papilloome. Mehhanismi, mis viib maokartsinoidide tekkeni substitueeritud bensimidiasoolide toimel, 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 (ainult ühes uuringus) ja emastel hiirtel ning seda tõlgendati kui pantoprasooli intensiivse metabolismi tagajärge maksas.

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

Katseloomadel (rottidel) läbi viidud uuringutes oli NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) tasemeks embrüotoksilisuse aspektist 5 mg/kg. Uuringutest ei ole ilmnunud andmeid teratogeensete toimete 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**

#### Tableti sisu:

Mannitool,  
Krospovidoon (tüüp B),  
Veevaba naatriumkarbonaat,  
Sorbitool (E420),  
Kaltsiumstearaat.

#### Tableti kate:

Hüpromelloos,  
Povidoon (K25),  
Titaandioksiid (E171),  
Kollane raudoksiid (E172),  
Propüleenglükool,  
Metakrüülhappe-etüülakrülaatkopolümeer,

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim



Naatriumlaaurüülsulfaat,  
Polüsorbaat 80,  
Makrogool 6000,  
Talk.

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (OPA/Al/PVC ja alumiiniumfoolium) kartongkarbis.

Pakendis on 7 gastroresistentset tabletti.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

549807

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.06.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** aprillis 2013

- selgitus - 7 tk pakendis - käsimüügiravim  
14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 ja 250 tk pakendis - retseptiravim