

Склад

действующее вещество: pantoprazole;

1 флакон содержит 40 мг пантопразола (в форме сесквигидрата натрия 46 мг);

вспомогательное вещество: динатрия эдетат.

Лікарська форма

Порошок для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтична група

Препарат для лечения кислотозависимых заболеваний. Ингибиторы протонной помпы. Код АТХ А02В С02.

Фармакодинаміка

Механизм деяния. Пантопразол – замещенный бензимидазол, ингибирующий секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протонных помп париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислотной среде в париетальных клетках, где ингибирует фермент $H^+-K^+-ATPase$, то есть блокирует конечный этап выработки соляной кислоты в желудке. Ингибирование зависит от дозы и ингибирует как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты. Большинство пациентов освобождаются от симптомов в течение 2 нед. Применение пантопразола, как и в случае с другими ингибиторами протонной помпы (ИПП) и ингибиторами H_2 -рецепторов, снижает кислотность в желудке и, таким образом, увеличивает секрецию гастрина пропорционально уменьшению кислотности. Увеличение секреции гастрина является обратимым. Поскольку пантопразол связывает фермент дистально по поводу клеточного рецептора, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект при пероральном и внутривенном применении препарата одинаков.

При применении пантопразола увеличивается уровень гастрина натощак. При краткосрочном применении препарата уровень гастрина в большинстве случаев не превышает верхнего предела нормы. При длительном лечении уровень гастрина в большинстве случаев растет вдвое. Однако чрезмерное его

увеличение возникает только в редких случаях. Как следствие, в небольшом количестве случаев при длительном лечении наблюдается слабое или умеренное увеличение количества энтерохромафинообразных клеток (ECL-клеток) в желудке (подобно аденоматоидной гиперплазии). Однако, согласно проведенным до сих пор исследованиям, образование клеток-предшественников нейроэндокринных опухолей (атипичная гиперплазия) или нейроэндокринных опухолей желудка, обнаруженных в экспериментах над животными, у людей не наблюдалось.

Исходя из результатов исследований на животных, нельзя исключать влияние длительного (более одного года) лечения пантопразолом на эндокринные параметры щитовидной железы.

На фоне лечения антисекреторными лекарственными средствами уровень гастрина в сыворотке крови возрастает в ответ на снижение секреции кислоты. Кроме того, из-за понижения кислотности желудка повышается уровень хромогранина А (CgA). Повышенный уровень CgA может оказывать влияние на результаты исследований при диагностике нейроэндокринных опухолей. Имеющиеся опубликованные данные свидетельствуют о том, что применение ИППП следует прекратить в течение периода от 5 дней до 2 недель до измерения уровня CgA. Это позволяет уровню CgA вернуться в диапазон нормальных значений, которые могут быть ошибочно повышены после лечения ИППП.

Фармакокінетика

Фармакокинетические свойства не изменяются после однократного или повторного приема лекарственного средства. В диапазоне доз от 10 до 80 мг фармакокинетика пантопразола в плазме крови остается линейной как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении.

Распределение. Связывание пантопразола с белками сыворотки составляет около 98%. Объем распределения составляет около 0,15 л/кг.

Биотрансформация. Вещество метаболизируется практически только в печени. Основным метаболическим путем является деметилирование с помощью CYP2C19 с последующей сульфатной конъюгацией; других метаболических путей относится окисление с помощью CYP3A4.

Вывод. Конечный период полувыведения составляет примерно 1 час, а клиренс – 0,1 л/ч/кг. Были отмечены несколько случаев задержки вывода. В результате специфического связывания пантопразола с протонными насосами париетальных клеток период полувыведения не коррелирует с гораздо более длительной продолжительностью действия (ингибирование секреции кислоты).

Основная часть метаболитов пантопразола выводится с мочой (примерно 80%), остальные выводятся с калом. Основным метаболитом как в сыворотке, так и в моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (приблизительно 1,5 часа) незначительно превышает период полувыведения пантопразола.

Особые группы пациентов

Медленные метаболизаторы. Приблизительно 3% европейцев обладают низкой функциональной активностью фермента CYP2C19; их называют медленными метаболизаторами. В организме таких лиц метаболизм пантопразола, вероятно, главным образом катализируется ферментом CYP3A4. После приема одной дозы 40 мг пантопразола средняя площадь, ограниченная фармакокинетической кривой «концентрация в плазме – время» (AUC), была примерно в 6 раз больше медленных метаболизаторов, чем у лиц, имеющих функционально активный фермент CYP2C19 (быстрые метаболизаторы). Средняя пиковая концентрация в плазме крови выросла примерно на 60%. Эти результаты не влияют на дозировку пантопразола.

Нарушение функции почек. Рекомендаций по снижению дозы при назначении пантопразола пациентам с нарушениями функции почек (в том числе пациентам на диализе) нет. Как и у здоровых людей, период полувыведения пантопразола у них короткий. Диализируются только очень небольшие количества пантопразола. Несмотря на то, что у основного метаболита умеренно длительный период полувыведения (2-3 часа), вывод все равно быстрый, поэтому кумуляции не происходит.

Нарушение функции печени. Хотя у пациентов с циррозом печени (классы А и В по Чайлду – Пью) период полувыведения возрастает до 7-9 часов, а AUC увеличивается в 5-7 раз, максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) увеличивается лишь незначительно – у 1,5 раза по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

Пациенты пожилого возраста. Незначительное увеличение AUC и C_{max} у пожилых добровольцев по сравнению с младшими добровольцами также не имеет клинического значения.

Дети. После однократного введения пантопразола в дозах 0,8 или 1,6 мг/кг детям в возрасте от 2 до 16 лет не было отмечено значимой связи между клиренсом пантопразола и возрастом или массой тела пациента. AUC и объем распределения соответствовали данным, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

Показания

- Рефлюкс-эзофагит.
- язва двенадцатиперстной кишки.
- язва желудка.
- Синдром Золлингера Эллисона и другие гиперсекреторные патологические состояния.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу, производным бензимидазола и любому компоненту препарата.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от pH. В результате полного и длительного ингибирования секреции соляной кислоты пантопразол может влиять на абсорбцию препаратов, для которых значение pH желудочного сока является важным фактором их биодоступности (например, некоторых противогрибковых препаратов, таких как кетоконазол, итраконазол, внеконазол или других препаратов, таких как эрло).

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного pH, из-за существенного снижения их биодоступности (см. раздел «Особенности применения»).

Если совместного применения ингибиторов протеазы ВИЧ с ИППП нельзя избежать, рекомендуется тщательный клинический мониторинг (например, вирусной нагрузки). Не следует превышать суточную дозу пантопразола 20 мг. Может возникнуть необходимость коррекции дозы ингибиторов протеазы ВИЧ.

Кумариновые антикоагулянты (фенпрокумон и варфарин)

Совместное применение пантопразола с варфарином или фенпрокумоном не влияло на фармакокинетику варфарина, фенпрокумона или международный нормализованный индекс (МНИ). Однако сообщалось о повышении МНИ и продлении протромбинового времени у пациентов, которые совместно применяли ИППП и варфарин или фенпрокумон. Повышение МНИ и продление протромбинового времени может привести к развитию патологического кровотечения и даже к летальному исходу. В случае совместимого применения необходимо проводить мониторинг МНИ и протромбинового времени.

Метотрексат. Сообщалось, что одновременное применение высоких доз метотрексата (например, 300 мг) и ИПП увеличивает уровень метотрексата в крови у некоторых пациентов. Пациентам, применяющим высокие дозы метотрексата, например больным раком или псориазом, рекомендуется временно прекратить лечение пантопразолом.

Остальные взаимодействия. Пантопразол в значительной степени метаболизируется в печени через систему ферментов цитохрома P450. Основной путь метаболизма – деметилирование с помощью CYP2C19 и других метаболических путей, включая окисление ферментом CYP3A4. Исследования с лекарственными средствами, которые также метаболизируются с помощью этих путей, таких как карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и пероральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол, не выявили клинически значимых взаимодействий.

Нельзя исключать взаимодействие пантопразола с другими препаратами, метаболизируемыми через эту же ферментную систему.

Результаты целого ряда исследований относительно возможных взаимодействий указывают, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, метаболизирующихся посредством CYP1A2 (например, кофеин, теофиллин), CYP2C9 (например, пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (например, метопролол (например, этанол), не влияет на р-гликопротеин, ассоциирующийся с всасыванием дигоксина.

Не обнаружено взаимодействия с одновременно назначенными антацидами.

Были проведены исследования по изучению взаимодействия пантопразола с одновременно назначенными определенными антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин). Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не обнаружено.

Лекарственные средства, ингибирующие или индуцирующие CYP2C19. Ингибиторы CYP2C19, такие как флувоксамин, могут увеличивать системное влияние пантопразола. Следует рассмотреть необходимость снижения дозы препарата для пациентов, получающих длительную терапию пантопразолом в высоких дозах, и для пациентов с нарушением функции печени. Индукторы ферментов, влияющих на CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и обычный зверобой (*Hypericum perforatum*), могут снижать плазменные концентрации ИПП, которые метаболизируются через эти ферментные системы.

Особливості застосування

Злокачественные новообразования желудка. Симптоматический ответ на применение пантопразола может маскировать симптомы злокачественных новообразований желудка и откладывать их диагностику. При наличии тревожных симптомов (например, при существенной потере массы тела, периодической рвоты, дисфагии, рвоты с кровью, анемии, мелены), а также при подозрении или наличии язвы желудка следует исключить наличие злокачественного процесса.

Если симптомы сохраняются при адекватном лечении, нужно провести дополнительное обследование.

Нарушение функции печени. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов. При повышении уровня печеночных ферментов лечение препаратом необходимо прекратить (см. «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного pH, из-за существенного снижения их биодоступности (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные бактериями. Лечение препаратом Проксиум может в незначительной степени повысить риск возникновения желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими бактериями, как *Salmonella* и *Campylobacter* или *C. Difficile*.

Натрия. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе, то есть, по сути, является «безнатриевым» препаратом.

Гипомагниемия. С наблюдались случаи тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ИПП, такие как пантопразол, в течение не менее трех месяцев, и в большинстве случаев в течение года. Могут возникнуть и поначалу незаметно развиваться следующие серьезные клинические проявления гипомагниемии: усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия. В случае гипомагниемии в большинстве случаев состояние пациентов улучшалось после заместительной корректирующей терапии препаратами магния и прекращения приема ИПП.

Пациентам, требующим длительной терапии, или пациентам, принимающим ИПП одновременно с дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретики), следует определять уровень магния перед началом лечения ИПП и периодически во время лечения.

Переломы костей. Длительное лечение (более 1 года) высокими дозами ИПП может умеренно увеличить риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или при наличии других факторов риска.

Наблюдательные исследования указывают на то, что применение ИПП может увеличить общий риск переломов на 10-40%. Некоторые из них могут быть обусловлены другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и потреблять достаточное количество витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка. Применение ИПП связывают с очень редкими случаями развития подострой каждой красной волчанки. Если возникает поражение, особенно на участках, испытывающих влияние солнечного света, и это сопровождается артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться к врачу, который рассмотрит необходимость прекращения применения препарата Проксиум. Возникновение подострой каждой красной волчанки у пациентов во время предварительной терапии ИПП может повысить риск ее развития при применении других ИПП.

Воздействие на результаты лабораторных исследований

Повышенный уровень (CgA) может оказывать влияние на результаты исследований при диагностике нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать такого воздействия, лечение препаратом Проксиум следует временно прекратить, по крайней мере, за 5 дней до оценки уровня CgA (см. раздел «Фармакодинамика»). Если уровни CgA и гастрина не вернулись в диапазон нормальных значений после исходного измерения, следует провести повторные измерения через 14 дней после отмены лечения ИПП.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть почти свободное от натрия.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Пантопразол не влияет или оказывает очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Необходимо принимать во внимание возможное развитие побочных реакций, таких как головокружение и расстройства зрения (см. «Побочные реакции»). В таких случаях не следует управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Беременность. Имеющиеся данные по применению препарата Проксиум® беременным женщинам (приблизительно 300–1000 сообщений о результатах беременности) указывают на отсутствие эмбриональной или фето/неонатальной токсичности препарата. В процессе исследований на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. Как мера пресечения следует избегать применения препарата Проксиум® беременным женщинам.

Кормление грудью. Исследования на животных показали экскрецию пантопразола в грудное молоко. Недостаточно данных об экскреции пантопразола в грудное молоко человека, однако о такой экскреции сообщалось. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении/воздержании от лечения препаратом Проксиум® следует принимать с учетом пользы от кормления грудью для ребенка и пользы от лечения препаратом Проксиум® для женщины.

Фертильность. Пантопразол не нарушал фертильности в исследованиях на животных.

Спосіб застосування та дози

Препарат применяют по назначению врача и под надлежащим контролем.

Внутривенное применение препарата рекомендуется только при невозможности перорального применения. Имеются данные о длительности внутривенного лечения до 7 дней. Поэтому, как только становится возможным пероральное применение пантопразола, осуществляется переход от внутривенного введения Проксиум до перорального применения пантопразола в дозе 40 мг.

Рефлюкс-эзофагит, язва двенадцатиперстной кишки, язва желудка.

Рекомендуемая доза составляет 40 мг пантопразола (1 флакон) в сутки внутривенно.

Лечение синдрома Золлингера Эллисона и других гиперсекреторных патологических состояний.

Для длительного лечения синдрома Золлингера Эллисона и других гиперсекреторных патологических состояний рекомендуемая начальная доза препарата Проксиум составляет 80 мг в сутки. При необходимости дозу можно титровать, увеличивая или уменьшая в зависимости от показателей секреции кислоты в желудке. Дозы, превышающие 80 мг/сут, следует разделить на два введения. Возможно временное увеличение дозы пантопразола до более 160 мг,

но продолжительность применения должна ограничиваться только периодом, необходимым для адекватного контроля секреции кислоты.

В случае, если необходимо быстрое уменьшение кислотности, для большинства пациентов достаточно начальной дозы 2х80 мг для достижения желаемого уровня (<10 мЭкв/час) в течение 1 часа.

Подготовка к применению

Порошок растворяют в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия, добавляемого во флакон. Раствор можно вводить непосредственно или после смешивания со 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы в пластиковых или стеклянных флаконах.

После разведения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 12 ч при температуре 25 °С. С микробиологической точки зрения, разведенный препарат необходимо использовать немедленно.

Проксиум нельзя готовить или смешивать с другими растворителями, кроме указанных выше.

Внутривенное введение препарата необходимо проводить в течение 2-15 мин.

Флакон предназначен только для одноразового использования. Остатки препарата или препарат, физико-химические свойства которого изменились (в частности, изменился цвет, появился осадок), необходимо утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

Разбавленный раствор должен иметь прозрачный желтоватый цвет.

Печеночная недостаточность. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать суточную дозу 20 мг (½ флакона препарата Проксиум, порошок 40 мг) (см. «Особенности применения»).

Почечная недостаточность. Пациенты с нарушениями функции почек не нуждаются в корректировке дозы.

Пациенты пожилого возраста не нуждаются в корректировке дозы.

Діти

Проксиум®, порошок для раствора для инъекций, не рекомендуется применять детям (до 18 лет), поскольку данные по безопасности и эффективности применения препарата для этой возрастной категории ограничены. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе «Фармакокинетика», однако

рекомендации по дозировке не могут быть предоставлены.

Передозування

Симптомы передозировки неизвестны.

Дозы до 240 мг, введенные внутривенно в течение 2 минут, хорошо переносились. Поскольку пантопразол экстенсивно связывается с белками, он не относится к препаратам, легко выведенным с помощью диализа.

При передозировке с появлением клинических признаков интоксикации применяют симптоматическую и поддерживающую терапию. Рекомендаций по специфической терапии нет.

Побічні реакції

Возникновение побочных реакций возможно приблизительно у 5% пациентов. Самая частая побочная реакция – тромбоз флебит в месте введения. Диарея и головные боли возникали примерно у 1% пациентов.

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по следующим категориям:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), редко ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не определена по имеющимся данным).

Для всех побочных реакций, о которых сообщалось во время постмаркетингового периода невозможно определить частоту, поэтому они указываются с указанием «частота неизвестна».

В пределах каждой категории частоты побочные реакции указаны в порядке убывания серьезности.

Со стороны крови и лимфатической системы

Редко: агранулоцитоз.

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

Редко: реакция гиперчувствительности (включая анафилактические реакции, анафилактический шок).

Метаболизм и нарушения обмена веществ

Редко гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицериды, холестерол), изменения массы тела.

Частота неизвестна: гипонатриемия, гипомагниемия (см. раздел «Особенности применения»), гипокальциемия¹, гипокалиемия.

Психические расстройства

Нечасто: расстройства сна.

Редко: депрессия (в том числе обострение).

Очень редко: дезориентация (в том числе обострение).

Частота неизвестна: галлюцинация, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение.

Редко: расстройства вкуса.

Частота неизвестна: парестезия.

Со стороны органов зрения

Редко: нарушение зрения/затуманивание зрения.

Со стороны пищеварительного тракта

Часто: полипы из фундальных желез (доброкачественные).

Нечасто: диарея, тошнота, рвота, вздутие живота, запор, сухость во рту, абдоминальная боль и дискомфорт.

Частота неизвестна: микроскопический колит.

Со стороны гепатобилиарной системы

Не часто: повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γ-ГТ).

Редко: повышение уровня билирубина.

Частота неизвестна: поражение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь, экзантема, зуд.

Редко: крапивница, ангионевротический отек.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность, подострая кожная красная волчанка (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто: переломы бедра, запястья, позвоночника (см. раздел «Особенности применения»).

Редко: артралгия, миалгия.

Частота неизвестна: спазм мышц².

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит (с возможным развитием почечной недостаточности).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: гинекомастия.

Общие расстройства

Часто тромбофлебит в месте введения.

Нечасто: астения, усталость, недомогание.

Редко: повышение температуры тела, периферические отеки.

1 - Гипокальциемия одновременно с гипомagneмией.

2 - Спазм мышц вследствие нарушения баланса электролитов.

Термін придатності

2 года.

После разбавления срок годности готового раствора составляет 12 часов.

Умови зберігання

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 флакону в картонной пачке.

Категорія відпуску

По рецепту.

Виробник

Лабораториос Нормон С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Ронда де Вальдекаррисо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Испания.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).