

Склад

діюча речовина: пантопразол;

1 флакон містить пантопразолу 40,0 мг (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату);

допоміжна речовина: натрію гідроксид.

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізований порошок у флаконах місткістю 15 мл, споряджених сірою гумовою пробкою з алюмінієвим ковпачком і білою пластиковою накладкою.

Фармакотерапевтична група

Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Пантопразол. Код АТХ А02В С02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Пантопразол – заміщений бензimidазол, який інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp паріетальних клітин.

Пантопразол трансформується в активну форму у кислотному середовищі в паріетальних клітинах, де інгібує фермент H^+-K^+-ATP азу, тобто блокує кінцевий етап вироблення соляної кислоти у шлунку. Інгібування є дозозалежним та стосується як базальної, так і стимульованої секреції кислоти. У більшості пацієнтів симптоми зникають протягом 2 тижнів. Застосування пантопразолу, як і інших інгібіторів протонної помпи (ІПП) та інгібіторів H_2 -рецепторів, знижує кислотність у шлунку і, таким чином, збільшує секрецію гастрину пропорційно до зменшення кислотності. Збільшення секреції гастрину є оборотним. Оскільки пантопразол зв'язує фермент дистально відносно клітинного рецептора, він може інгібувати секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхолін, гістамін, гастрин). Ефект при пероральному та внутрішньовенному застосуванні препарату однаковий.

Застосування пантопразолу збільшує рівень гастрину натще. При короткостроковому застосуванні вони у більшості випадків не перевищують верхньої межі норми. У разі довготривалого лікування рівень гастрину у більшості випадків зростає вдвічі. Його надмірне збільшення виникає лише у поодиноких випадках. Як наслідок, іноді при довготривалому лікуванні спостерігається слабе або помірне збільшення специфічних ендокринних (ECL) клітин у шлунку (подібно до аденоматоїдної гіперплазії). Однак, згідно з проведеними дотепер дослідженнями, утворення клітин-попередників нейроендокринних пухлин (атипова гіперплазія) або нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено у дослідженнях на тваринах, у людей не спостерігалось.

З огляду на результати досліджень, не можна повністю виключити вплив довготривалого (більше одного року) лікування пантопразолом на ендокринні параметри щитовидної залози.

На тлі лікування антисекреторними лікарськими засобами рівень гастрину в сироватці крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Крім того, через зниження кислотності шлунка підвищується рівень хромограніну А (CgA). Підвищений рівень CgA може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Наявні опубліковані дані свідчать про те, що лікування ІПП слід припинити протягом періоду від 5 днів до 2 тижнів до вимірювань рівня CgA. Це дає змогу рівню CgA, який може бути хибно підвищеним після лікування ІПП, повернутися в діапазон нормальних значень.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості не змінюються після одноразового або повторного прийому. В діапазоні доз від 10 до 80 мг фармакокінетика пантопразолу в плазмі крові залишається лінійною як при пероральному прийомі, так і при внутрішньовенному введенні.

Розподіл. Зв'язування пантопразолу з білками сироватки крові становить приблизно 98 %, об'єм розподілу – приблизно 0,15 л/кг.

Біотрансформація. Речовина метаболізується майже виключно у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилювання за допомогою CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією; до інших метаболічних шляхів належить окиснення за допомогою CYP3A4.

Виведення. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 1 годину, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відмічено декілька випадків затримки виведення. Внаслідок специфічного зв'язування пантопразолу з протонними помпами

парієтальних клітин період напіввиведення не корелює з набагато довшою тривалістю дії (інгібування секреції кислоти).

Основна частина метаболітів пантопразолу виводиться із сечею (приблизно 80 %), решта виводиться з калом. Основним метаболітом як у сироватці крові, так і в сечі є десметилпантопразол, кон'югований зі сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (приблизно 1,5 години) ненабагато перевищує період напіввиведення пантопразолу.

Особливі групи пацієнтів

Повільні метаболізатори. Приблизно 3 % європейців мають низьку функціональну активність ферменту CYP2C19, їх називають повільними метаболізаторами. В організмі таких осіб метаболізм пантопразолу, ймовірно, головним чином каталізується ферментом CYP3A4. Після прийому однієї дози 40 мг пантопразолу середня площа, обмежена фармакокінетичною кривою «концентрація в плазмі – час» (AUC), була приблизно у 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж у осіб, які мали функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня пікова концентрація у плазмі крові зросла приблизно на 60 %. Ці результати не впливають на дозування пантопразолу.

Порушення функції нирок. Рекомендацій щодо зниження дози при призначенні пантопразолу пацієнтам зі зниженою функцією нирок (у тому числі пацієнтам на діалізі) немає. Як і в здорових добровольців, період напіввиведення пантопразолу в них є коротким. Діалізуються лише дуже невеликі кількості пантопразолу. Незважаючи на те, що в основного метаболіту помірно тривалий період напіввиведення (2–3 години), виведення все одно є швидким, тому кумуляції не відбувається.

Порушення функції печінки. Хоча у пацієнтів із цирозом печінки (класи А та В за Чайлдом – П'ю) період напіввиведення зростає до 7–9 годин, а AUC збільшується у 5–7 разів, максимальна концентрація в сироватці крові ($C_{\max}$) збільшується лише незначним чином – у 1,5 раза – порівняно з такою у здорових добровольців.

Пацієнти літнього віку. Незначне збільшення AUC та $C_{\max}$ у добровольців літнього віку порівняно з молодшими добровольцями також не має клінічного значення.

Діти. Після одноразового внутрішньовенного введення пантопразолу в дозах 0,8 або 1,6 мг/кг дітям віком від 2 до 16 років не було відмічено значимого зв'язку між кліренсом пантопразолу й віком або масою тіла пацієнта. AUC та об'єм

розподілу відповідали даним, одержаним під час досліджень за участю дорослих.

Показання

- Рефлюкс-езофагіт.
- Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Синдром Золлінгера – Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або до будь-якого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Лікарські засоби, абсорбція яких залежить від рН. Унаслідок повного та довготривалого інгібування секреції соляної кислоти пантопразол може впливати на абсорбцію препаратів, для яких значення рН шлункового соку є важливим фактором їх біодоступності (наприклад, деяких протигрибкових препаратів, таких як кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, або інших препаратів, таких як ерлотиніб).

Інгібітори протеази ВІЛ. Не рекомендується сумісне застосування пантопразолу з інгібіторами протеази ВІЛ (такими як атазанавір), абсорбція яких залежить від внутрішньошлункового рН, через суттєве зниження їх біодоступності (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо сумісного застосування інгібіторів протеази ВІЛ з ІПП не можна уникнути, рекомендується ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вірусного навантаження). Не слід перевищувати добову дозу пантопразолу 20 мг. Може виникнути необхідність коригування дози інгібіторів протеази ВІЛ.

Кумаринові антикоагулянти (фенпрокумон і варфарин). Сумісне застосування пантопразолу з варфарином або фенпрокумоном не впливало на фармакокінетику варфарину, фенпрокумону або міжнародний нормалізований індекс (МНІ). Однак повідомлялось про підвищення МНІ та подовження протромбінового часу у пацієнтів, які сумісно застосовували ІПП та варфарин або фенпрокумон. Підвищення МНІ та подовження протромбінового часу можуть призвести до розвитку патологічної кровотечі та навіть до летального наслідку. У разі такого сумісного застосування необхідний моніторинг МНІ та протромбінового часу.

Метотрексат. Одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та ІПП збільшує рівень метотрексату в крові у деяких пацієнтів. Пацієнтам, які застосовують високі дози метотрексату, наприклад хворим на рак або псоріаз, рекомендується тимчасово припинити лікування пантопразолом.

Інші взаємодії. Пантопразол значною мірою метаболізується в печінці через систему ферментів цитохрому Р450. Основний шлях метаболізму – деметилювання за допомогою СYP2C19, інші метаболічні шляхи включають окиснення ферментом СYP3A4. Дослідження з лікарськими засобами, які також метаболізуються за допомогою цих шляхів, такими як карбамазепін, діазепам, глібенкламід, ніфедипін та пероральні контрацептиви, які містять левоноргестрел і етинілестрадіол, не виявили клінічно значущих взаємодій.

Не можна виключати взаємодію пантопразолу з іншими препаратами, які метаболізуються через цю ж ферментну систему.

Результати низки досліджень щодо можливих взаємодій вказують, що пантопразол не впливає на метаболізм активних речовин, що метаболізуються за допомогою СYP1A2 (наприклад, кофеїну, теофіліну), СYP2C9 (наприклад, піроксикаму, диклофенаку, напроксену), СYP2D6 (наприклад, метопрололу), СYP2E1 (наприклад, етанолу), не впливає на р-глікопротеїн, що асоціюється зі всмоктуванням дигоксину.

Не виявлено взаємодії з одночасно призначеними антацидами.

Також були проведені дослідження взаємодії пантопразолу з одночасно призначеними певними антибіотиками (кларитроміцин, метронідазол, амоксицилін). Клінічно значущих взаємодій між цими препаратами не виявлено.

Лікарські засоби, що інгібують або індують СYP2C19. Інгібітори СYP2C19, такі як флувоксамін, можуть збільшувати системний вплив пантопразолу. Слід розглянути необхідність зниження дози препарату для пацієнтів, які отримують довготривалу терапію пантопразолом у високих дозах, та для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Індуктори ферментів, що впливають на СYP2C19 та СYP3A4, такі як рифампіцин та звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), можуть знижувати плазмові концентрації ІПП, які метаболізуються через ці ферментні системи.

Особливості щодо застосування

Злоякісні новоутворення шлунка. Симптоматична відповідь на застосування пантопразолу може маскувати симптоми злоякісних новоутворень шлунка та відтерміновувати їх діагностику. При наявності тривожних симптомів

(наприклад, суттєвої втрати маси тіла, періодичного блювання, дисфагії, блювання із кров'ю, анемії, мелени), а також при підозрі або наявності виразки шлунка потрібно виключити наявність злоякісного процесу.

Якщо симптоми зберігаються при адекватному лікуванні, необхідно провести додаткове обстеження.

Порушення функції печінки. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки необхідно регулярно контролювати рівень печінкових ферментів. У разі підвищення рівня печінкових ферментів лікування препаратом необхідно припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази ВІЛ. Не рекомендується сумісне застосування пантопразолу з інгібіторами протеази ВІЛ (такими як атазанавір), абсорбція яких залежить від внутрішньошлункового рН, через суттєве зниження їх біодоступності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені бактеріями. Лікування препаратом може незначною мірою підвищити ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями, як *Salmonella* і *Campylobacter* або *C. Difficile*.

Натрій. Препарат містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) у флаконі, тобто практично вільний від натрію.

Гіпомагніємія. Спостерігались випадки тяжкої гіпомагніємії у пацієнтів, які отримували ІПП, такі як пантопразол, протягом не менше трьох місяців, а в більшості випадків – протягом року. Можуть виникнути та спочатку непомітно розвиватися такі серйозні клінічні прояви гіпомагніємії: втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія. У разі гіпомагніємії в більшості випадків стан пацієнтів покращувався після замісної коригуючої терапії препаратами магнію та припинення прийому ІПП.

Пацієнтам, які потребують довготривалої терапії, або пацієнтам, які приймають ІПП одночасно з дигоксином або препаратами, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, діуретиками), потрібно визначати рівень магнію перед початком лікування ІПП та періодично під час лікування.

Переломи кісток. Довготривале лікування (більше 1 року) високими дозами ІПП може помірно збільшити ризик перелому стегна, зап'ястя та хребта, переважно у пацієнтів літнього віку або при наявності інших факторів ризику.

Спостережні дослідження вказують на те, що застосування ІПП може збільшити загальний ризик переломів на 10–40 %. Деякі з них можуть бути обумовлені

іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та споживати достатню кількість вітаміну D і кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак. Застосування ІПП пов'язують із дуже рідкими випадками розвитку підгострого шкірного червоного вовчака. Якщо виникає ураження, особливо на ділянках, що зазнають впливу сонячного світла, і це супроводжується артралгією, пацієнту необхідно негайно звернутися до лікаря, який розгляне необхідність припинення застосування препарату. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії ІПП може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших ІПП.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

Підвищений рівень СgА може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування препаратом слід тимчасово припинити принаймні за 5 днів до проведення оцінки рівня СgА (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо рівні СgА та гастрину не повернулися в діапазон нормальних значень після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування ІПП.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Наявні дані щодо застосування пантопразолу вагітним жінкам (приблизно 300–1000 повідомлень про результати вагітності) вказують на відсутність ембріональної або фето-/неонатальної токсичності препарату. У процесі досліджень на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність. Як запобіжний захід слід уникати застосування лікарського засобу вагітним жінкам.

Період годування груддю. Дослідження на тваринах показали екскрецію пантопразолу в грудне молоко. Недостатньо даних щодо екскреції пантопразолу у грудне молоко людини, проте про таку екскрецію повідомлялось. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування пантопразолом потрібно приймати з урахуванням користі від годування груддю для дитини і користі від лікування препаратом для жінки.

Фертильність. Пантопразол не порушував фертильність у дослідженнях на тваринах.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пантопразол не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Необхідно брати до уваги можливий розвиток побічних реакцій, таких як запаморочення та розлади зору (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Препарат застосовують за призначенням лікаря та під належним медичним наглядом.

Внутрішньовенне застосування препарату рекомендується тільки у разі неможливості перорального застосування. Є дані щодо тривалості внутрішньовенного лікування до 7 днів. Тому, як тільки стає можливим пероральне застосування пантопразолу, здійснюється перехід від внутрішньовенного введення препарату до перорального застосування пантопразолу у дозі 40 мг.

Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка

Рекомендована доза становить 40 мг пантопразолу (1 флакон) на добу внутрішньовенно.

Лікування синдрому Золлінгера – Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів

Для тривалого лікування синдрому Золлінгера – Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів рекомендована початкова доза препарату становить 80 мг на добу. За необхідності дозу можна титрувати, збільшуючи або зменшуючи, залежно від показників секреції кислоти у шлунку. Дози, що перевищують 80 мг на добу, необхідно розділити на два введення. Можливе тимчасове збільшення дози пантопразолу до більше 160 мг, але тривалість застосування повинна обмежуватися тільки періодом, який необхідний для адекватного контролю секреції кислоти.

Якщо необхідне швидке зменшення кислотності, для більшості пацієнтів досить початкової дози 2 $\times$ 80 мг для досягнення бажаного рівня (<10 мЕкв/год) протягом 1 години.

Підготовка до застосування

Порошок розчиняють у 10 мл 0,9 % розчину хлориду натрію, що додається у флакон. Розчин можна вводити безпосередньо або після змішування зі 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію або 5 % розчину глюкози у пластикових або скляних

флаконах.

Після розведення хімічна та фізична стабільність препарату зберігається протягом 12 годин при температурі 25 °С. З мікробіологічної точки зору розведений препарат необхідно використати негайно.

Препарат не можна готувати або змішувати з іншими розчинниками, окрім зазначених вище.

Внутрішньовенне введення препарату необхідно проводити протягом 2–15 хв.

Флакон призначений тільки для одноразового використання. Перед застосуванням необхідно візуально перевірити флакони з препаратом (зокрема на зміну кольору, наявність осаду).

Розведений розчин має бути прозорим від безбарвного до світло-коричневого кольору.

Печінкова недостатність. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг ($\frac{1}{2}$ флакона препарату, порошок 40 мг).

Ниркова недостатність. Пацієнти із порушеннями функції нирок не потребують коригування дози.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти.

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату для цієї вікової категорії обмежені. Наявні дотепер дані описані в розділі «Фармакокінетика», проте рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

Передозування

Симптоми передозування невідомі.

Дози до 240 мг при внутрішньовенному введенні протягом 2 хвилин добре переносилися. Оскільки пантопразол екстенсивно зв'язується з білками, він не належить до препаратів, що легко виводяться за допомогою діалізу.

У разі передозування з появою клінічних ознак інтоксикації застосовують симптоматичну та підтримуючу терапію. Рекомендацій щодо специфічної терапії немає.

Побічні ефекти

З боку крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок).

З боку метаболізму та обміну речовин: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерол), зміни маси тіла, гіпонатріємія, гіпомагніємія.

З боку психіки: розлади сну, депресія (у тому числі загострення), дезорієнтація (у тому числі загострення), галюцинація, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі схильністю до таких розладів, а також загострення цих симптомів у разі їх попереднього існування).

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, розлади смаку.

З боку органів зору: порушення зору/затуманення зору.

З боку травного тракту: поліпи з фундальних залоз (доброякісні), діарея, нудота, блювання, метеоризм, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт, мікроскопічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, γ -ГТ), підвищення рівня білірубіну, ураження гепатоцитів, жовтяниця, гепатоцелюлярна недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: шкірні висипання, екзантема, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла, мультиформна еритема, фоточутливість, підгострий шкірний червоний вовчак.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: переломи стегна, зап'ястя, хребта, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит (із можливим розвитком ниркової недостатності).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Загальні розлади: тромбофлебіт у місці введення, астенія, втома, нездужання, підвищення температури тіла, периферичні набряки.

Невідомі побічні реакції (не визначені за наявними даними): парестезія, спазм м'язів (спазм м'язів як наслідок порушення балансу електролітів), гіпокальціємія (гіпокальціємія одночасно з гіпомагніємією), гіпокаліємія.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

Порошок для розчину для ін'єкцій у флаконі. По 1 флакону у пачці.

По 1 або 5 флаконів у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

1. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

2. Софарімекс - Індустріа Кіміка е Фармасаеучіка С.А.