

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ПАНТОПРАЗОЛ-ФАРМЕКС
(PANTOPRAZOL-PHARMEK)

Состав:

действующее вещество: pantoprazole;

1 флакон содержит пантопразола натрия сесквигидрата эквивалентно пантопразолу 40,0 мг;

вспомогательные вещества: динатрия эдетат, натрия гидроксид.

Лекарственная форма. Лиофилизат для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: лиофилизированная пористая масса или порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Препарат для лечения кислотозависимых заболеваний. Ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ А02В С02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Пантопразол – замещенный бензимидазол, который ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протонных помп париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде в париетальных клетках, где ингибирует фермент Н⁺-К⁺-АТФазы, то есть блокирует конечный этап выработки соляной кислоты в желудке. Ингибирование зависит от дозы и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты. Эти проявления у большинства пациентов исчезают в течение 2 недель. Применение пантопразола, как и других ингибиторов протонного насоса (ИПН) и ингибиторов H₂-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 отношению к клеточному рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект при пероральном и внутривенном применении препарата одинаковый.

При применении пантопразола увеличивается уровень гастрина натощак. При кратковременном применении пантопразола уровень гастрина в большинстве случаев не превышает верхней границы нормы. При длительном лечении уровень гастрина в большинстве случаев возрастает вдвое. Чрезмерное увеличение гастрина, однако, возникает только в редких случаях. Как следствие, иногда при длительном лечении наблюдается слабое или умеренное увеличение количества энтерохромафиноподобных клеток (ECL-клеток) в желудке (подобно аденоматоидной гиперплазии). Однако, согласно проведенным на данный момент исследованиям, образование клеток-предшественников нейроэндокринных опухолей (атипичная гиперплазия) или нейроэндокринных опухолей желудка у людей не наблюдалось.

Фармакокинетика.

Всасывание. Пантопразол всасывается быстро, а максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается уже после однократного приема внутрь дозы 40 мг. В среднем через 2,5 часа после

приема достигается максимальная концентрация в сыворотке на уровне около 2-3 мкг/мл; концентрация остается стабильной после многократного приема. Фармакокинетические свойства не меняются после однократного или повторного приема. В диапазоне доз от 10 до 80 мг фармакокинетика пантопразола в плазме остается линейной, как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении. Установлено, что абсолютная биодоступность таблеток составляет около 77 %. Одновременный прием пищи не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) или C_{max} , а соответственно, и на биодоступность. При одновременном приеме пищи увеличивается только вариативность латентного периода.

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

Выведение. Пантопризол метаболизируется почти исключительно в печени. Основным метаболическим путем является деметилирование с помощью CYP2C19 с последующей сульфатной конъюгацией; к другим метаболическим путям относится окисление с помощью CYP3A4. Конечный период полувыведения составляет около 1 часа, а клиренс – 0,1 л/ч/кг. Было отмечено несколько случаев задержки выведения. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонными насосами париетальных клеток период полувыведения не коррелирует с гораздо более длинной продолжительностью действия (ингибирование секреции кислоты).

Основная часть метаболитов пантопразола выводится с мочой (около 80 %), остаток выводится с калом. Основным метаболитом как в сыворотке, так и в моче является десметилпантопризол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (около 1,5 ч) не намного превышает период полувыведения пантопразола.

Особенности применения отдельным группам пациентов. Около 3 % европейцев имеют потребность в функционально активном ферменте CYP2C19; их называют медленными метаболиторами. В организмах 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», была примерно в 6 раз больше у медленных метаболиторов, чем у лиц, имеющих функционально активный фермент CYP2C19 (быстрые метаболиторы). Средняя пиковая концентрация в плазме выросла примерно на 60 %. Эти результаты не влияют на дозировку пантопразола.

Рекомендаций относительно снижения дозы при назначении пантопразола пациентам с нарушенной функцией почек (в том числе пациентам на диализе) нет. Как и у здоровых добровольцев, период полувыведения пантопразола у них короткий. Диализируется лишь очень небольшое количество пантопразола. Несмотря на то, что у основного метаболита умеренно длительный период полувыведения (2-3 часа), выведение все равно является быстрым, поэтому кумуляции не происходит.

Хотя у пациентов с циррозом печени (классы А и В по Чайлд-Пью) период полувыведения возрастает до 7-9 часов, а AUC увеличивается в 5-7 раз, максимальная концентрация в сыворотке увеличивается только незначительно – в 1,5 раза по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. Незначительное увеличение AUC и C_{max} у добровольцев пожилого возраста по сравнению с более молодыми добровольцами также не имеет клинического значения.

Дети. После однократного приема дозы 20 или 40 мг пантопразола перорально AUC и C_{max} у детей в возрасте от 5 до 16 лет находились в пределах соответствующих значений у взрослых. После однократного внутривенного введения пантопразола в дозе 0,8 или 1,6 мг/кг детям возрастом от 2 до 16 лет не было отмечено значимой связи между клиренсом пантопразола и возрастом или массой тела пациента. AUC и объем распределения отвечали данным, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

Клинические характеристики.

Показания.

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

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к пантопразолу, производным бензимидазола или к каким-либо другим компонентам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Действие пантопразола на абсорбцию других лекарственных средств. Пантопразол может снижать всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от рН желудочного сока (например некоторых противогрибковых препаратов, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, или других препаратов, таких как эрлотиниб).

Препараты против ВИЧ (атазанавир). Совместное применение ИПН с атазанавиром и другими препаратами против ВИЧ, адсорбция которых зависит от рН, может приводить к существенному снижению биодоступности последних и влиять на их эффективность. Поэтому совместное применение ИПН с атазанавиром не рекомендуется.

Кумариновые антикоагулянты (фенпрокумон и варфарин). Несмотря на отсутствие взаимодействия при одновременном назначении с фенпрокумоном и варфарином сообщалось о единичных случаях изменения международного нормализационного индекса (МНИ). Таким образом, пациентам, которые применяют кумариновые антикоагулянты (например фенпрокумон и варфарин), рекомендуется осуществлять мониторинг протромбинового времени/МНИ после начала и прекращения применения или при нерегулярном приеме пантопразола.

Другие взаимодействия. Пантопразол в значительной степени метаболизируется в печени через систему ферментов цитохрома P450. Основной путь метаболизма – деметилирование с помощью CYP2C19 и других метаболических путей, в том числе окисление ферментом CYP3A4. Исследование с лекарственными средствами, которые также метаболизируются с помощью этих путей, такими как карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин, фенпрокумон, и пероральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол, не выявили клинически значимых взаимодействий.

Было установлено, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, которые метаболизируются с помощью CYP1A2 (таких как кофеин, теофиллин), CYP2C9 (таких как пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (таких как метопролол), CYP2E1 (таких как этанол), не влияет на р-гликопротеин, который обеспечивает всасывание дигоксина.

Не выявлено взаимодействия с одновременно назначенными антацидами.

Сообщалось, что при взаимодействии пантопразола с одновременно назначенными определенными антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин) клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не выявлено.

Метотрексат. Одновременное применение ИПН с метотрексатом (в основном в большой дозировке) может повышать и удлинять уровень метотрексата и/или его метаболита гидрометотрексата в сыворотке крови, что может вызывать токсичность.

Особенности применения.

Имеющиеся тревожные симптомы. При наличии тревожных симптомов (например в случае существенной потери массы тела, периодической рвоты, дисфагии, рвоты с кровью, анемии, мелены), а также при подозрении или наличии язвы желудка нужно исключить злокачественность, поскольку лечение пантопразолом может маскировать симптомы злокачественной язвы и отсрочить установление диагноза. Если симптомы сохраняются при дальнейшем адекватном лечении, необходимо продолжать исследования.

Нарушение функций печени. Пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов. В случае повышения уровня печеночных ферментов лечение препаратом необходимо прекратить.

Совместное применение с атазанавиром. Ингибиторы протонной помпы не рекомендуется применять совместно с атазанавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если комбинация пантопразола с атазанавиром необходима, следует проводить тщательный клинический мониторинг (например измерение вирусной нагрузки) в сочетании с увеличением дозы атазанавира до 400 мг с применением 100 мг ритонавира. Дозу пантопразола 20 мг в сутки не следует превышать.

Инфекции пищеварительного тракта, вызванные бактериями. Пантопразол, как и другие ингибиторы протонной помпы, может увеличивать количество бактерий, которые обычно присутствуют в верхних отделах пищеварительного тракта. Лечение препаратом может в незначительной степени повысить риск возникновения желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими бактериями, как *Salmonella* и *Campylobacter*.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе.

Гипомагниемия. Были получены сообщения о тяжелой форме гипомагниемии у пациентов, принимавших ИПН, такие как пантопразол, в течение не менее 3 месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Серьезные проявления гипомагниемии, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, могут начаться незаметно и их можно пропустить. В большинстве случаев состояние пациентов улучшается после заместительной терапии магнием и прекращения лечения ИПН.

Пациентам, которые планируют длительную терапию или принимают ИПН совместно с дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемию (например с диуретиками), рекомендуется измерение уровня магния перед началом лечения ИПН и периодически во время терапии.

Переломы костей. Ингибиторы протонной помпы, особенно при применении в больших дозах и в течение длительного времени (более 1 года), могут в определенной степени повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, главным образом, у пациентов пожилого возраста или при наличии других существующих факторов риска. В исследованиях установлено, что ИПН могут повышать 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 адекватное количество витамина D и кальция.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Опыт применения препарата беременным женщинам ограничен. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат применяют в период беременности только в случае крайней необходимости.

Кормление грудью. Есть данные относительно экскреции пантопразола с грудным молоком. Решение о применении препарата в период кормления грудью следует принимать после тщательной оценки польза/риск.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Необходимо принимать во внимание возможное развитие побочных реакций, таких как головокружение и нарушение зрения. В таких случаях не следует управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Препарат применяют взрослым по назначению и под непосредственным наблюдением врача.

Внутривенное применение препарата рекомендуется только в случае невозможности применения пероральной формы пантопразола. Есть данные о продолжительности внутривенного лечения до 7 дней. Поэтому при клинической возможности осуществляется переход с внутривенного введения пантопразола на пероральный.

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 пантопразола 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 в сутки, необходимо разделить на два введения. Возможно временное повышение дозы пантопразола до более 160 мг,

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

В случае если необходимо быстрое уменьшение кислотности, для большинства пациентов достаточно начальной дозы 2×80 мг для достижения желаемого уровня (< 10 мЭкв/ч) в течение 1 часа.

Подготовка к применению.

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

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

Пантопразол 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. Перед применением необходимо визуально проверить флаконы с препаратом (в частности на изменение цвета, наличие осадка).

Разведенный раствор должен иметь прозрачный желтоватый цвет.

Печеночная недостаточность. Пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени не следует превышать суточную дозу 20 мг (½ флакона пантопразола, порошок 40 мг).

Почечная недостаточность. Пациентам с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы.

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекции дозы.

Дети.

Безопасность и эффективность применения пантопразола детям не установлены, поэтому препарат не следует применять пациентам до 18 лет.

Передозировка.

Симптомы передозировки неизвестны.

В случае передозировки с признаками интоксикации проводят общие дезинтоксикационные мероприятия.

Побочные реакции.

Наиболее частые побочные реакции – диарея и головная боль.

Со стороны крови: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции, анафилактический шок).

Со стороны метаболизма: гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицериды, холестерин), изменения массы тела, гипонатриемия, гипомагниемия.

Со стороны психики: расстройства сна, депрессия (с осложнениями), дезориентация (с осложнениями), галлюцинации, спутанность сознания (особенно у пациентов со склонностью к данным расстройствам, а также обострение этих симптомов в случае их наличия).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нарушения вкуса.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения, нечеткость зрения.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, тошнота, рвота, вздутие живота, запор, сухость во рту, абдоминальная боль и дискомфорт.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γ-ГТ), повышение уровня билирубина, поражение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность.

Со стороны кожи: кожные высыпания, экзантема, зуд, крапивница, ангиодема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность.

Со стороны костно-мышечной системы: переломы бедра, запястья и позвоночника, артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: гинекомастия.

Общие расстройства и реакции в месте введения: тромбофлебит в месте введения, астения, усталость, недомогание, повышение температуры тела, периферические отеки.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Пантопразол натрия несовместим с кислыми растворами.

Пантопразол нельзя готовить или смешивать с другими растворами, кроме перечисленных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка.

По 40 мг во флаконе, по 1 флакону в пачке из картона или по 5 флаконов в контурной ячейковой упаковке, по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «ФАРМЕКС ГРУП».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 08300, Киевская обл., г. Борисполь, ул. Шевченко, 100.

Дата последнего пересмотра.

О всех случаях побочных реакций необходимо информировать производителя:

ООО «ФАРМЕКС ГРУП», Украина, 08300, Киевская обл., г. Борисполь, ул. Шевченко, 100, тел. +38(044)391-19-19, факс: +38(044)391-19-18 или через форму на сайте:

<http://www.pharmex.com.ua/kontakty/farmakonadzor>