

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пантопразол, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: пантопразол.

Каждый флакон содержит 40 мг пантопразола (в виде натрия моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Лиофилизированный порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Пантопразол показан взрослым пациентам старше 18 лет.

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), эрозивный гастрит (в том числе связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП));
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь);
- синдром Золлингера-Эллисона;
- эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами;
- лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Введение препарата должно осуществляться медицинским персоналом и под соответствующим медицинским наблюдением.

Внутривенное применение препарата Пантопразол рекомендовано только в случае, когда невозможен пероральный прием. Доступны данные по внутривенному применению на срок до 7 дней. Поэтому при возникновении возможности перорального приема, внутривенное

введение препарата Пантопразол следует прекратить и заменить приемом 40 мг пантопразола перорально.

#### Режим дозирования

*Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), эрозивный гастрит (в том числе связанные с приемом НПВП). ГЭРБ.*

Рекомендованная суточная доза составляет 40 мг (1 флакон).

#### *Синдром Золлингера-Эллисона*

При длительном лечении синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных состояний рекомендованная суточная доза в начале лечения составляет 80 мг пантопразола внутривенно. В дальнейшем доза может быть увеличена или уменьшена. В случае применения пантопразола в суточной дозе свыше 80 мг, доза должна быть разделена на два введения в сутки. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг, но только на период, необходимый для адекватного контроля кислотности.

С целью неотложного подавления кислотности начальная доза пантопразола 80 мг два раза в сутки достаточна для снижения продукции кислоты до величины менее 10 мЭкв/час на протяжении 1 часа у большинства пациентов.

*Лечение и профилактика стрессовых язв и их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация)*

Рекомендованная суточная доза составляет 80 мг. В случае применения пантопразола в суточной дозе свыше 80 мг, доза должна быть разделена на два введения в сутки. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция доз не требуется (см. раздел 5.2).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени суточная доза не должна превышать 20 мг пантопразола (половина флакона) (см. разделы 4.4 и 5.2).

#### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Пантопразол в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения в дозе 40 мг у детей в возрасте младше 18 лет на данный момент не установлены. Поэтому не рекомендуется использовать препарат Пантопразол у пациентов младше 18 лет. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

### Способ применения

Для приготовления раствора содержимое флакона растворяют в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Инструкция по приготовлению раствора представлена в разделе 6.6. Готовый раствор может быть введен непосредственно или после смешивания со 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или 5 % раствора глюкозы для инъекций.

Приготовленный раствор должен быть использован в течение 12 часов (см. раздел 6.3).

Препарат следует вводить внутривенно в течение 2–15 мин.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к пантопразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Применение пантопразола не показано для лечения легких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диспепсия неврогенного генеза.

При подозрении или наличии язвы желудка перед началом лечения пантопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы (значимая непреднамеренная потеря веса, периодическая рвота, расстройство глотания, желудочно-кишечное кровотечение, анемия и мелена) и отсрочить правильную постановку диагноза.

Если симптомы сохраняются, несмотря на адекватное лечение, то следует провести дальнейшее обследование.

### Нарушения функций печени

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени необходимо контролировать биохимические показатели крови (активность «печеночных» ферментов). При увеличении активности «печеночных» ферментов следует прекратить применение препарата (см. разделы 4.2 и 5.2).

### Желудочно-кишечные инфекции

При применении пантопразола незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций, возбудителями которых являются бактерии рода *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* или *Clostridium difficile*.

### Совместное прием с ингибиторами протеазы ВИЧ

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазановир), из-за

существенного снижения их биодоступности (см. раздел 4.5).

#### Гипомагниемия

Имеются сообщения о развитии тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ингибиторы протонного насоса (ИПН) в течение не менее 3-х месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Могут возникнуть такие серьезные проявления гипомагниемии, как повышенная утомляемость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, однако гипомагниемия может развиваться незаметно и своевременно не распознаваться. Гипомагниемия может привести к гипокальциемии и/или гипокалиемии (см. раздел 4.8). У большинства пациентов гипомагниемия (и гипомагниемия, связанная с гипокальциемией и/или гипокалиемией) уменьшается после заместительной терапии препаратами магния и отмены ИПН.

У пациентов, которым планируется длительное лечение, или у пациентов, получающих ИПН вместе с дигоксином либо с другими препаратами, способными вызывать гипомагниемия (например, диуретики), необходимо определять содержание магния в крови перед началом лечения ИПН и периодически во время лечения.

#### Риск переломов

ИПН, особенно при применении высоких доз и в течение длительного времени (> 1 года), могут умеренно повышать риск возникновения переломов бедренной кости, костей запястья и позвоночника (см. раздел 4.8), преимущественно у пациентов пожилого возраста или при наличии других общепризнанных факторов риска. Наблюдательные исследования указывают на то, что ИПН могут повышать общий риск возникновения переломов на 10–40 %. Некоторые из этих переломов могут быть обусловлены наличием других факторов риска. Пациенты с риском остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими руководствами и достаточное количество витамина D и кальция.

#### Развитие подострой кожной красной волчанки

При применении ИПН очень редко отмечается развитие подострой кожной красной волчанки (ПККВ) (см. раздел 4.8). При возникновении поражений кожи, особенно на участках, подвергшихся воздействию солнечных лучей, а также при наличии сопутствующей артралгии, пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью, и медработнику следует оценить необходимость прекращения лечения пантопразолом. Возникновение ПККВ после предшествующего лечения ИПН может повысить риск развития ПККВ при лечении другими ИПН.

#### Искажение серологических тестов

При определении лабораторных показателей необходимо учитывать, что повышенная

концентрация хромогранина А (CgA) может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей (см. раздел 5.1). В связи с этим применение препарата следует прекратить как минимум за 5 дней до определения концентрации CgA. Если концентрации CgA и гастрин не вернулись к нормальным значениям после первоначального измерения, то анализ следует повторить через 14 дней после прекращения приема ИПН.

#### Натрий

Препарат содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе, что не является клинически значимым.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Такие ингибиторы изофермента CYP2C19, как флувоксамин, могут повышать системное действие пантопразола. Снижение дозы пантопразола может понадобиться пациентам, получающим длительное лечение высокими дозами пантопразола или пациентам с печеночной недостаточностью.

Такие индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), могут снижать концентрацию ИПН в плазме крови, которые метаболизируются с помощью этих ферментных систем.

Одновременное применение пантопразола может уменьшить всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH среды желудка (например, кетоконазол, итраконазол, позаконазол и других лекарственных средств, таких как эрлотиниб).

Имеются сообщения о повышении концентрации метотрексата в крови у некоторых пациентов при его одновременном применении в высоких дозах (например, 300 мг) с ИПН. Поэтому при применении высоких доз метотрексата, например, у пациентов со злокачественным новообразованием или псориазом, может возникнуть необходимость в рассмотрении вопроса о временной отмене пантопразола.

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазановир), из-за существенного снижения их биодоступности (см. раздел 4.4).

В случае, если одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ и ИПН все же необходимо, рекомендуется проводить тщательный клинический контроль (например, определение вирусной нагрузки). Доза пантопразола в подобных случаях не должна превышать 20 мг в сутки. Также может потребоваться корректировка дозировки ингибитора протеазы ВИЧ.

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия не было выявлено клинически значимых взаимодействий при применении пантопразола в следующих

случаях:

- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих блокаторы «медленных» кальциевых каналов (нифедипин), бета-адреноблокаторы (метопролол). Пантопразол не нарушает Р-гликопротеинзависимую абсорбцию дигоксина;
- у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, принимающих антациды, антибактериальные средства (амоксциллин, кларитромицин, метронидазол);
- у пациентов, принимающих контрацептивы для приема внутрь, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол;
- у пациентов, принимающих НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам);
- у пациентов с заболеваниями эндокринной системы, принимающих глибенкламид;
- у пациентов с тревожными состояниями и расстройствами сна, принимающих диазепам;
- у пациентов с эпилепсией, принимающих карбамазепин и фенитоин;
- у пациентов, принимающих не прямые антикоагулянты, такие как варфарин и фенпрокумон, под контролем протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО) в начале и по окончании терапии, а также во время нерегулярного применения пантопразола. Одновременно нужно отметить, что известны случаи увеличения МНО и протромбинового времени у пациентов, получавших ИПН вместе с варфарином или с фенпрокумоном. Увеличение МНО и протромбинового времени может приводить к патологическим кровотечениям, опасным для жизни. В связи с этим такие пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью своевременного выявления увеличения МНО и протромбинового времени.

Также отмечено отсутствие клинически значимого лекарственного взаимодействия с кофеином, этанолом, теофиллином.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Умеренное количество данных по беременным женщинам (300–1000 исходов беременности) указывает на отсутствие пороков развития или эмбриональной/неонатальной токсичности пантопразола. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность.

В качестве меры предосторожности необходимо исключить применение препарата во время беременности (см. раздел 4.3).

##### Лактация

В исследованиях на животных было показано, что пантопразол проникает в грудное молоко. Имеется недостаточно информации касательно проникновения пантопразола в

грудное молоко у людей, однако сообщения о проникновении в грудное молоко у людей поступали. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, исключить нельзя. Поэтому решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/приостановлении лечения препаратом Пантопразол принимается с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Пантопразол для женщины.

#### Фертильность

Данные о воздействии пантопразола на фертильность у человека отсутствуют.

Доклинические исследования показали отсутствие влияния на мужскую или женскую фертильность (см. раздел 5.3).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Пантопразол не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность управления транспортом и на работу с механизмами.

Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, при возникновении головокружения и нарушения зрения (см. раздел 4.8).

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией является тромбофлебит в месте введения препарата. Диарея и головная боль наблюдаются примерно у 1 % пациентов.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты возникновения нежелательных реакций были использованы следующие степени частоты:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

|                                                           |                                                                                     |             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b> | агранулоцитоз                                                                       | редко       |
|                                                           | тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения                                           | очень редко |
| <b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>              | гиперчувствительность (в том числе анафилактические реакции и анафилактический шок) | редко       |



|                                                           |                                                                                                                                                                         |                    |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>                    | гиперлипидемия и повышенная концентрация липидов (триглицеридов, холестерина), изменение массы тела                                                                     | редко              |
|                                                           | гипонатриемия, гипомегниемия (см. раздел 4.4), гипокальциемия в сочетании с гипомегниемией, гипокалиемия                                                                | частота неизвестна |
| <b>Психические нарушения</b>                              | нарушения сна                                                                                                                                                           | нечасто            |
|                                                           | депрессия (включая обострения имеющихся расстройств)                                                                                                                    | редко              |
|                                                           | дезориентация (включая обострения имеющихся расстройств)                                                                                                                | очень редко        |
|                                                           | галлюцинации, спутанность сознания (в особенности у предрасположенных к этому пациентов), а также возможное обострение симптомов при их существовании до начала терапии | частота неизвестна |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>               | головная боль, головокружение                                                                                                                                           | нечасто            |
|                                                           | нарушения вкуса                                                                                                                                                         | редко              |
|                                                           | парестезия                                                                                                                                                              | частота неизвестна |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения</b>                 | нарушение зрения (затуманивание)                                                                                                                                        | редко              |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>                       | полипы фундальных желез желудка (доброкачественные)                                                                                                                     | часто              |
|                                                           | диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в животе                                                                    | нечасто            |
|                                                           | микроскопический колит                                                                                                                                                  | частота неизвестна |
| <b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b> | повышение активности «печеночных» ферментов (трансаминаз, γ-глутаминтрансферазы)                                                                                        | нечасто            |
|                                                           | повышение уровня билирубина                                                                                                                                             | редко              |
|                                                           | гепатоцеллюлярные повреждения, желтуха, печеночно-клеточная недостаточность                                                                                             | частота неизвестна |



|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Нарушения со стороны<br/>кожи и подкожных тканей</b>                        | экзантема/сыпь, высыпание, зуд                                                                                                                                                                                                                                                                     | нечасто               |
|                                                                                | крапивница, ангионевротический отек                                                                                                                                                                                                                                                                | редко                 |
|                                                                                | злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), экссудативная мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, подострая кожная красная волчанка (см. раздел 4.4), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) | частота<br>неизвестна |
|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
| <b>Нарушения со стороны<br/>мышечной, скелетной и<br/>соединительной ткани</b> | перелом бедренной кости, костей запястья или позвоночника (см. раздел 4.4.)                                                                                                                                                                                                                        | нечасто               |
|                                                                                | артралгия, миалгия                                                                                                                                                                                                                                                                                 | редко                 |
|                                                                                | мышечные спазмы вследствие нарушения электролитного баланса                                                                                                                                                                                                                                        | частота<br>неизвестна |
| <b>Нарушения со стороны<br/>почек и мочевыводящих<br/>путей</b>                | тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности)                                                                                                                                                                                                    | частота<br>неизвестна |
| <b>Нарушения со стороны<br/>репродуктивной системы<br/>и молочных желез</b>    | гинекомастия                                                                                                                                                                                                                                                                                       | редко                 |
|                                                                                | эректильная дисфункция                                                                                                                                                                                                                                                                             | частота<br>неизвестна |
| <b>Общие нарушения и<br/>реакции в месте введения</b>                          | тромбофлебит в месте введения                                                                                                                                                                                                                                                                      | часто                 |
|                                                                                | слабость, утомляемость и недомогание                                                                                                                                                                                                                                                               | нечасто               |
|                                                                                | повышение температуры тела, периферические отеки                                                                                                                                                                                                                                                   | редко                 |

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: + 7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. Передозировка**

До настоящего времени явлений передозировки в результате применения пантопразола отмечено не было. Системное воздействие до 240 мг внутривенно в течение 2 минут переносилось хорошо. Поскольку пантопразол в значительной степени связывается с белками плазмы, он с трудом выводится при диализе.

В случае передозировки при наличии клинических проявлений интоксикации можно рекомендовать лишь симптоматическую и поддерживающую терапию.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ: A02BC02

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Пантопразол является ингибитором протонного насоса ( $H^+/K^+$ -АТФазы). Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя.

Пантопразол является замещенным бензимидазолом, подавляющим секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протонных насосов париетальных клеток.

Пантопразол трансформируется в свою активную форму в условиях кислой среды в париетальных клетках, где он подавляет активность фермента  $H^+/K^+$ -АТФазы, т.е. блокирует заключительный этап образования соляной кислоты в желудке. Подавление активности является дозозависимым, и в результате снижается как базальная, так и стимулированная секреция кислоты.

#### Клиническая эффективность и безопасность

У большинства пациентов симптомы кислотозависимых заболеваний исчезают в течение двух недель. При лечении пантопразолом, как и при применении других ИППН и блокаторов  $H_2$ -рецепторов, снижается кислотность в желудке, что сопровождается пропорциональным повышением концентрации гастрина в плазме крови. Повышение концентрации гастрина обратимо.

При длительном лечении концентрация гастрина в большинстве случаев повышается вдвое.

Однако чрезмерное повышение концентрации гастрина отмечается лишь в единичных случаях. Вследствие этого в небольшом числе случаев при длительном лечении отмечается слабое или умеренное увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток в желудке, как при аденоматоидной гиперплазии. Исходя из результатов исследований на животных, нельзя исключить влияния длительного (более 1 года) лечения пантопразолом на эндокринные параметры щитовидной железы (см. раздел 5.3).

Поскольку пантопразол связывает фермент дистально по отношению к клеточным рецепторам (участвующим в регуляции секреции ионов  $H^+$ ), он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции париетальных клеток другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин).

Эффект при пероральном и внутривенном применении препарата одинаков.

Также при приеме пантопразола увеличивается концентрация CgA вследствие пониженной кислотности желудочного сока (см. раздел 4.4). Повышенная концентрация CgA может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей.

Прием ИПН необходимо прекратить в диапазоне от 5 дней до 2 недель до начала измерений CgA, что позволит вернуть к норме ложно повышенную концентрацию CgA, возникающую после приема ИПН.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Распределение

Объем распределения составляет 0,15 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет 98 %.

### Биотрансформация

Метаболизируется главным образом в печени. Основным путем метаболизма пантопразола является деметилирование при помощи изофермента CYP2C19 с последующей конъюгацией с сульфатом. К другим метаболическим путям относится окисление с помощью изофермента CYP3A4. Основным метаболитом в плазме крови и в моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом.

### Элиминация

Клиренс – 0,1 л/ч/кг.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) пантопразола – около 1 часа. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонными насосами париетальных клеток  $T_{1/2}$  не коррелирует с более продолжительным кислотоподавляющим эффектом препарата.

Было отмечено несколько случаев замедленной элиминации.

Большая часть пантопразола (около 80 %) выводится почками в виде метаболитов, остальное количество выводится с калом.  $T_{1/2}$  метаболита – около 1,5 часов.

#### Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика пантопразола после однократного и многократного применения одинакова. В диапазоне доз от 10 до 80 мг изменения концентрации пантопразола в плазме крови носят линейный характер как после приема внутрь, так и после внутривенного введения.

#### Особые группы пациентов

##### *Медленные метаболизаторы*

У лиц с низкой функциональной активностью изофермента CYP2C19 (так называемых медленных метаболизаторов), метаболизм пантопразола осуществляется, вероятно, в основном изоферментом CYP3A4. После однократного приема дозы пантопразола 40 мг среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) у медленных метаболизаторов было примерно в 6 раз больше, чем у лиц, имеющих функционально активный изофермент CYP2C19 (быстрых метаболизаторов). Среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) препарата в плазме крови у медленных метаболизаторов было выше примерно на 60 % в сравнении с таковым у быстрых метаболизаторов. Указанные особенности не влияют на дозировку пантопразола.

##### *Почечная недостаточность*

При применении пантопразола у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов, находящихся на гемодиализе) снижения дозы не требуется. Как и у здоровых добровольцев,  $T_{1/2}$  пантопразола является коротким. Диализируется только очень небольшая часть пантопразола. Кумуляции не происходит.

##### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с циррозом печени (классов А и В по классификации Чайлд-Пью) значение  $T_{1/2}$  увеличивается до 7–9 часов, значения AUC увеличивается в 5–7 раз,  $C_{max}$  в сыворотке повышается незначительно, лишь в 1,5 раза в сравнении с таковой у здоровых добровольцев (см. разделы 4.2 и 4.4).

##### *Лица пожилого возраста*

Небольшое повышение показателей AUC и  $C_{max}$  у пациентов пожилого возраста по сравнению с соответствующими показателями у более молодых лиц не являются клинически значимым.

##### *Дети*

После однократного внутривенного введения пантопразола в дозе 0,8 или 1,6 мг/кг массы тела детям в возрасте 2–16 лет не определялось значимой связи между клиренсом

пантопризола и возрастом или массой тела пациента. АВС и объем распределения соответствовали данным, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

Исходя из стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности, в доклинических данных не было выявлено особой опасности для человека.

В двухгодичных исследованиях канцерогенности у крыс были обнаружены нейроэндокринные опухоли. Кроме того, в кардинальном отделе желудка у крыс были выявлены плоскоклеточные папилломы. Механизм образования злокачественных опухолей желудка под воздействием замещенных бензимидазолов тщательно изучался, что позволило сделать вывод о том, что образование опухоли является вторичной реакцией на выраженное повышение уровня гастрина в сыворотке, возникающее у крыс во время длительного лечения высокими дозами. В двухгодичных исследованиях у грызунов наблюдалось повышенное количество опухолей печени у крыс и у самок мышей, что было признано связанным с высоким уровнем метаболизма пантопризола в печени.

Небольшое повышение частоты новообразований в щитовидной железе наблюдалось в группе крыс, получавших наивысшую дозу (200 мг/кг). Возникновение этих новообразований связано с вызванными пантопризолом изменениями в процессе распада тироксина в печени у крыс. Поскольку терапевтическая доза у людей низкая, вредного воздействия на щитовидную железу у людей не ожидается.

В пре- и постнатальном репродуктивном исследовании на крысах, предназначенном для оценки развития костей, признаки токсичности у потомства (смертность, уменьшение массы тела, низкая средняя прибавка массы тела и снижение роста костей) наблюдались при воздействии  $C_{max}$ , примерно в 2 раза превышающем клиническое воздействие на человека. К концу фазы восстановления параметры костей были одинаковыми во всех группах, и массы тела также имели тенденцию к обратимости после периода восстановления без применения препарата. Повышенная смертность отмечается только у крыс в период грудного вскармливания (возраст до 21 дня), что, по оценкам, соответствует младенцам в возрасте до 2 лет. Актуальность этого открытия для педиатрической популяции неясна. Предыдущее пре- и постнатальное исследование на крысах при немного более низких дозах не выявило побочных эффектов при 3 мг/кг по сравнению с низкой дозой 5 мг/кг в этом исследовании.

Исследователи не выявили признаков нарушения фертильности или тератогенных эффектов.

Проникновение препарата в плаценту изучалось у крыс, и было выявлено повышение

уровня проникновения с увеличением срока беременности. В результате этого повышенная концентрация пантопразола определяется в организме плода незадолго до рождения.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Натрия гидроксид (для коррекции pH).

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

Невыскранный флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После растворения или разведения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 °C.

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать сразу же после приготовления. Если препарат не использовался сразу после приготовления, то ответственность за продолжительность и условия хранения готового раствора несет пользователь. В этом случае хранение препарата не должно превышать 12 часов при температуре не выше 25 °C.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре ниже 30 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата смотрите в разделе 6.3.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 40 мг пантопразола во флаконы из бесцветного или темного стекла II гидролитического класса вместимостью 10 мл. Флакон герметично укупоривают резиновой пробкой из бутилкаучука и обжимают алюминиевым колпачком или комбинированным колпачком из алюминия и пластмассы. На колпачок допускается нанесение логотипа производителя.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 10, 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

#### Упаковка для стационаров

По 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с 3–10 листками-вкладышами помещают в коробку из картона.

На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

#### Приготовление раствора

Для приготовления раствора для внутривенного введения содержимое флакона растворяют путем введения (инъекции) во флакон 10 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор после разведения должен быть от бесцветного до желтоватого цвета. Этот раствор можно вводить непосредственно или после смешивания со 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций или 5 % раствора глюкозы для инъекций. Для разведения следует использовать стеклянные или пластмассовые контейнеры.

После растворения или растворения и разведения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Препарат Пантопразол не следует готовить или смешивать с какими-либо другими не указанными выше растворителями.

Препарат следует вводить внутривенно в течение 2–15 мин.

Содержимое флакона предназначено только для однократного использования.

Весь оставшийся во флаконе препарат или препарат с измененным внешним видом (например, если наблюдается помутнение или осадок) следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru



**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Пантопразол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.