

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАНТОПРАЗОЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Пантопразол

Международное непатентованное наименование (МНН): пантопразол

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: пантопразола натрия сесквигидрат – 45,10 мг (в пересчете на пантопразол 40,00 мг)

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат – 1,00 мг, натрия гидроксида раствор 1 М до pH 9,0 – 10,5

Описание: Лиофилизат - белый или почти белый порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета. Восстановленный раствор – прозрачный желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: желез желудка секрецию понижающее средство – протонового насоса ингибитор

Код ATХ: A02BC02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Пантопразол является ингибитором протонного насоса (H^+/K^+ -АТФазы). Блокирует заключительную фазу 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. У большинства пациентов симптомы

кислотозависимых заболеваний исчезают в течение 2-х недель. При лечении Пантопразолом, как и при применении других ингибиторов протонного насоса (ИПН) и блокаторов H₂-рецепторов, снижается кислотность в желудке, что сопровождается пропорциональным повышением концентрации гастринина в плазме крови.

Повышение концентрации гастринина обратимо.

При длительном лечении концентрация гастринина в большинстве случаев повышается вдвое. Однако чрезмерное повышение концентрации гастринина отмечается лишь в единичных случаях. Вследствие этого в небольшом числе случаев при длительном лечении отмечается слабое или умеренное увеличение количества специфических эндокринных (энтерохромаффиноподобных/ECL) клеток в желудке (как при аденоматозной гиперплазии). Исходя из результатов исследований на животных, нельзя исключить влияния длительного (более 1 года) лечения пантопразолом на эндокринные параметры щитовидной железы.

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 хромогранина А (CgA) вследствие пониженной кислотности желудочного сока. 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 можно повышенную концентрацию CgA, возникающую после приема ИПН.

Фармакокинетика

Объем распределения составляет 0,15 л/кг, клиренс – 0,1 л/ч/кг.

Период полувыведения (T_½) Пантопразола – около 1 часа. Вследствие специфического связывания Пантопразола с протонными насосами париетальных клеток T_½ не коррелирует с более продолжительным кислотоподавляющим эффектом препарата.

Было отмечено несколько случаев замедленной элиминации.

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.

Степень связывания с белками плазмы крови составляет 98 %. 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.

Большая часть пантопразола (около 80 %) выводится почками в виде метаболитов, остальное количество выводится через кишечник. Основным метаболитом в плазме крови и в моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом, $T_{1/2}$ метаболита – около 1,5 часов.

Фармакокинетика у особых групп 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.

Нарушение функции почек

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. Не кумулирует.

Нарушение функции печени

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

Пациенты 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 значимыми.

Показания к применению

- 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. неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ);
- синдром Золлингера-Эллисона;
- эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами;
- лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация).

Противопоказания

- гиперчувствительность к пантопразолу или к замещенным бензимидазолам, а также к любому из вспомогательных веществ;
- возраст до 18 лет;
- беременность, период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В качестве меры предосторожности необходимо исключить применение препарата во время беременности.

Период грудного вскармливания

По причине недостаточной информации о применении препарата у женщин в период грудного вскармливания, нельзя исключить потенциальный риск для новорожденных и младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В связи с этим необходимо принятие решения о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене/приостановлении лечения препаратом.

Фертильность

Данные о воздействии препарата Пантопразол на фертильность у человека отсутствуют.

Доклинические исследования показали отсутствие влияния на мужскую или женскую фертильность.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Внутривенное введение препарата должно осуществляться медицинским персоналом и под соответствующим медицинским контролем.

Внутривенное применение препарата Пантопразол рекомендуется только при

невозможности приема внутрь и сроком не более 7 дней. Поэтому при возникновении возможности перорального приема, внутривенное введение препарата Пантопразол следует прекратить и заменить приемом 40 мг пантопразола перорально.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), эрозивный гастрит (в том числе связанные с приемом НПВП). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (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 препарата Пантопразол внутривенно. В дальнейшем доза может быть увеличена или уменьшена. В случае применения препарата Пантопразол 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 препарата 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

Нарушение функции печени

У пациентов с выраженным нарушением функции печени суточная доза не должна превышать 20 мг Пантопразола (половина флакона).

Нарушение функции почек, пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Стерильно! Для приготовления раствора для внутривенного введения содержимое флакона растворяют в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Готовый раствор может быть введен в количестве 10 мл, также допустимо разведение его в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или в 5 % растворе глюкозы.

Не использовать другие растворители!

Препарат вводят внутривенно в течение 2-15 минут.

Приготовленный раствор стабилен в течение 12 часов при температуре не выше 25 °C после приготовления. Однако рекомендуется использовать раствор немедленно после приготовления во избежание микробной контаминации.

Побочное действие

При применении Пантопразола в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения в соответствии с показаниями и в рекомендованных дозах побочные эффекты возникают крайне редко. Наиболее частой нежелательной побочной реакцией является тромбофлебит в месте введения препарата. Диарея и головная боль наблюдаются примерно у 1 % пациентов.

Ниже приводятся данные о нежелательных побочных реакциях в зависимости от частоты их возникновения.

Частота возникновения нежелательных реакций определена в соответствии с классификацией ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения): очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, ≤ 1/10), нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100), редко (> 1/10000, ≤ 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – агранулоцитоз; очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность (в том числе анафилактические реакции и анафилактический шок).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – гиперлипидемия и повышенная концентрация липидов (триглицеридов, холестерина), изменение массы тела; частота неизвестна – гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия в сочетании с гипомагниемией, гипокалиемия.

Нарушения психики: нечасто – нарушения сна; редко – депрессия (включая обострения имеющихся расстройств); очень редко –dezориентация (включая обострения имеющихся расстройств); частота неизвестна – галлюцинации, спутанность сознания (в особенности у предрасположенных к этому пациентов), а также возможное обострение симптомов при их существовании до начала терапии.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение; редко – нарушения вкуса; частота неизвестна – парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушение зрения (затуманивание).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – полипы фундальных

желез желудка (добропачественные); нечасто – диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в животе; частота неизвестна – микроскопический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)) в плазме крови; редко – повышение уровня билирубина в плазме крови; частота неизвестна – гепатоцеллюлярные повреждения, желтуха, печеночно-клеточная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – экзантема/сыпь/дерматит, зуд; редко – крапивница, ангионевротический отек; частота неизвестна – злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), экссудативная мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз. фоточувствительность, подострая кожная красная волчанка (ПККВ).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – перелом бедренной кости, костей запястья или позвоночника; редко – артралгия, миалгия; частота неизвестна – мышечные спазмы как следствие нарушения электролитного баланса.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – интерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – тромбофлебит в месте введения; нечасто – слабость, повышенная утомляемость и недомогание; редко – повышение температуры тела, периферические отеки.

Передозировка

До настоящего времени явлений передозировки в результате применения Пантопразола отсечено не было. Дозы Пантопразола до 240 мг вводились внутривенно в течение 2-х минут и переносились хорошо.

В случае передозировки и только при наличии клинических проявлений проводится симптоматическая и поддерживающая терапия.

Пантопразол не выводится посредством гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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).

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 (амоксициллин, кларитромицин, метронидазол);
- у пациентов, принимающих контрацептивы для приема внутрь, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол;
- у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, напроксен, пиroxикам);
- у пациентов с заболеваниями эндокринной системы, принимающих глибенкламид;
- у пациентов с тревожными состояниями и расстройствами сна, принимающих диазеам;
- у пациентов с эpileпсией, принимающих карbamазепин и фенитоин;
- у пациентов, принимающих непрямые 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.

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.

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.

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита (ВИЧ)

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

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.

Особые указания

Применение Пантопразола не показано для лечения легких жалоб со стороны ЖКТ, таких как диспепсия неврогенного генеза.

Пациенты должны проконсультироваться с врачом при возникновении следующих симптомов:

- значимая непреднамеренная потеря веса;
- периодическая рвота;
- расстройство глотания;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- анемия и мелена.

При подозрении или наличии язвы желудка перед началом лечения Пантопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования. Поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза.

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

У пациентов с выраженным нарушением функции печени необходимо контролировать биохимические показатели крови (активность «печеночных» ферментов). При увеличении активности «печеночных» ферментов следует прекратить применение препарата.

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

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ,

всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазановир), из-за существенного снижения их биодоступности.

Имеются сообщения о развитии тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших 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. У большинства пациентов с гипомагниемией она 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 гипомагниемию (например, диуретики), необходимо определять содержание магния в крови перед началом лечения ИПН и периодически во время лечения.

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, 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.

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

Специальная информация по вспомогательным веществам

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

При определении лабораторных показателей необходимо учитывать, что повышенная концентрация СgA может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. В связи с этим применение препарата следует прекратить как минимум за 5 дней до

определения концентрации СgА. Если концентрации СgА и гастрин не вернулись к нормальным значениям после первоначального измерения, то анализ следует повторить через 14 дней после прекращения приема ингибитора протонного насоса.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушений зрения.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг.

По 40 мг Пантопразола во флаконы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками алюминиевыми комбинированными или комбинированными колпачками из алюминия и пластмассы.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги для высокохудожественных изданий или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов с лиофилизатом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 5 флаконов с лиофилизатом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, или гибкой упаковки в рулонах на основе алюминиевой фольги, или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.

1, 2 контурные ячейковые упаковки с флаконами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

10 контурных ячейковых упаковок с флаконами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Фармпотребсоюз», Россия

142279, Московская обл., г. Серпухов, р.п. Оболенск, территория Оболенское шоссе,
стр. 1.

Производитель

АО «Брынцалов-А», Россия

Юридический адрес: 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1

Адрес места производства: Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мечникова,
д. 1, стр. 4, 34, 6

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «АльТро», Россия

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

Тел.: +7 (909) 906 28 04

Адрес электронной почты: r.farmakonadzor@yandex.ru