

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПАНТОКАР®
(PANTOCAR)

Склад:

діюча речовина: пантопразол;

1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить натрію пантопразолу сесквігідрат еквівалентно пантопразолу 40 мг;

допоміжні речовини: натрію карбонат безводний, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрочастинчаста, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію гідроксид, гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), еудрагіт L30 D-55 (сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) у складі має 0,7 % натрію лаурилсульфату та 2,3 % полісорбату 80).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою жовтого кольору, круглі, двоопуклі.

Фармакотерапевтична група. Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Пантопразол трансформується в активну форму у кислотному середовищі в парієтальних клітинах, де інгібує фермент Н⁺-К⁺-АТФазу, тобто блокує кінцевий етап продукування соляної кислоти у шлунку. Інгібування є дозозалежним та стосується як базальної, так і стимульованої секреції кислоти. Більшість пацієнтів звільняються від симптомів протягом 2 тижнів. Застосування пантопразолу, як і у випадку з іншими інгібіторами протонної помпи та інгібіторами Н₂-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 по відношенню до клітинного рецептора, він може інгібувати секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхолін, гістамін, гастрин). Ефект при пероральному та внутрішньовенному застосуванні препарату однаковий.

При застосуванні пантопразолу збільшуються рівні гастрину натщесерце. При короткостроковому застосуванні вони у більшості випадків не перевищують верхньої межі норми. При довготривалому лікуванні рівні гастрину у більшості випадків зростають вдвічі. Їх надмірне збільшення однак виникає лише у поодиноких випадках. Як наслідок, у невеликій кількості випадків при довготривалому лікуванні спостерігається слабе або помірне збільшення специфічних ендокринних (ЕСЛ) клітин у шлунку (подібно до аденоматоїдної гіперплазії). Тим не менше, згідно з проведеними на даний момент дослідженнями, утворення клітин-попередників нейроендокринних пухлин (атипова гіперплазія) або нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено в дослідженнях на тваринах, у людей не спостерігалось.

Виходячи з результатів досліджень на тваринах, не можна виключати вплив довготривалого (більше одного року) лікування пантопразолом на ендокринні параметри щитовидної залози.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Пантопразол всмоктується швидко, а максимальні концентрації у плазмі крові досягаються вже після однократного перорального прийому дози 40 мг. У середньому через 2,5 години після прийому досягається максимальна концентрація в сироватці крові на рівні близько 2-3 мкг/мл; концентрація залишається на постійному рівні після багаторазового прийому. Фармакокінетичні властивості не змінюються після одноразового чи повторного прийому. В діапазоні доз від 10 до 80 мг фармакокінетика пантопразолу у плазмі залишається лінійною як при пероральному прийомі, так і при внутрішньовенному

введенні. Встановлено, що абсолютна біодоступність таблеток становить близько 77 %. Одночасний прийом їжі не впливає на AUC (площа під кривою «концентрація-час») чи максимальну концентрацію в сироватці, а відповідно, і на біодоступність. При одночасному прийомі їжі збільшується лише варіативність латентного періоду.

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

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

Виведення. Кінцевий період напіввиведення – близько 1 години, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відзначено 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 (близько 80 %), решта виводиться з калом. Основним метаболітом як у сироватці крові, так і в сечі є дисметилпантопразол, кон'югований з сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (близько 1,5 години) ненабагато перевищує період напіввиведення пантопразолу.

Особливі групи пацієнтів.

Повільні метаболізатори. Близько 3 % європейців мають функціональну нестачу активності ферменту CYP2C19; їх називають повільними метаболізаторами. В організмах таких осіб метаболізм пантопразолу, імовірно, головним чином каталізується ферментом CYP3A4. Після прийому однієї дози 40 мг пантопразолу середня площа, обмежена фармакокінетичною кривою «концентрація у плазмі – час», була приблизно в 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб, які мають функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня пікова концентрація у плазмі крові зростала 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 людей, період напіввиведення пантопразолу в них є коротким. Діалізуються лише дуже невеликі кількості пантопразолу. Попри 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 Б за шкалою Чайлда-П'ю) період напіввиведення зростає до 7-9 годин, а AUC збільшується в 5-7 разів, максимальна концентрація в сироватці крові збільшується лише незначним чином – у 1,5 раза порівняно з такою у здорових добровольців.

Пацієнти літнього віку. Невелике збільшення AUC та C_{max} у добровольців літнього віку порівняно з молодшими волонтерами також не має клінічного значення.

Діти. Після однократного прийому дози 20 або 40 мг пантопразолу перорально AUC та C_{max} у дітей у віці від 5 до 16 років знаходилися у межах відповідних значень у дорослих. Після однократного внутрішньовенного введення пантопразолу в дозах 0,8 або 1,6 мг/кг дітям від 2 до 16 років не було відзначено значущого зв'язку між кліренсом пантопразолу і віком або масою тіла. AUC та об'єм розподілу відповідали даним, одержаним при дослідженнях на дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 12 років.

- Рефлюкс-езофагіт.

Дорослі.

- Ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori* - асоційованими виразками шлунка та дванадцятипалої кишки у комбінації з відповідними антибіотиками.

- Виразка дванадцятипалої кишки.

- Виразка шлунка.

- Синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

Противоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензімідазолу та будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дія пантопразолу на абсорбцію інших лікарських препаратів. Пантопразол може зменшувати всмоктування препаратів, біодоступність яких залежить від рН шлункового соку (наприклад, деяких протигрибкових препаратів, таких як кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, або інших препаратів, таких як ерлотиніб).

Препарати проти ВІЛ (атазанавір). Сумісне застосування інгібіторів протонної помпи з атазанавіром та іншими препаратами проти ВІЛ, абсорбція яких залежить від рН шлункового соку, може призводити до суттєвого зниження біодоступності останніх та впливати на їх ефективність. Тому сумісне застосування інгібіторів протонної помпи з атазанавіром не рекомендується.

Кумаринові антикоагулянти (фенпрокумон і варфарин). Незважаючи на відсутність взаємодії при одночасному призначенні з фенпрокумоном і варфарином під час проведення клінічних досліджень, були зареєстровані поодинокі випадки зміни МНІ (Міжнародний нормалізаційний індекс) у постмаркетинговому періоді. Таким чином, пацієнтам, які застосовують кумаринові антикоагулянти (наприклад, фенпрокумон і варфарин), рекомендується здійснювати моніторинг протромбінового часу /МНІ після початку, припинення або при нерегулярному прийомі пантопразолу.

Метотрексат. Повідомлялося, що одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та інгібіторів протонної помпи збільшує рівні 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 у печінці через систему ферментів цитохрому Р450. Основний шлях метаболізму – деметилювання за допомогою СYP2C19 та інших метаболічних шляхів, у тому числі окиснення ферментом СYP3A4. Дослідження з лікарськими засобами, які також метаболізуються за допомогою цих шляхів, такими як карбамазепін, діазепам, глібенкламід, ніфедипін та оральними контрацептивами, які містять левоноргестрел і етинілестрадіол, не виявили клінічно значущих взаємодій.

Результати цілого ряду досліджень щодо можливих взаємодій вказують, що пантопразол не впливає на метаболізм активних речовин, що метаболізуються за допомогою СYP1A2 (наприклад, коф'їн, теофілін), СYP2C9 (наприклад, піроксикам, диклофенак, напроксен), СYP2D6 (наприклад, метопролол), СYP2E1 (наприклад, етанол), не впливає на р-глікопротеїн, що асоціюється зі всмоктуванням дигоксину.

Не виявлено взаємодій з одночасно призначеними антацидами.

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

Особливості застосування.

Порушення функції печінки. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки необхідно регулярно контролювати рівень печінкових ферментів, особливо під час довготривалого лікування. У разі підвищення рівня печінкових ферментів лікування препаратом необхідно припинити.

Комбінована терапія. Під час комбінованої терапії необхідно дотримуватись інструкцій для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Наявні тривожні симптоми. При наявності тривожних симптомів (наприклад, у разі суттєвої втрати маси тіла, періодичного блювання, дисфагії, блювання з кров'ю, анемії, мелени), а також при підозрі або наявності виразки шлунка потрібно виключити наявність злоякісного процесу, оскільки лікування пантопразолом може маскувати симптоми і відстрочувати встановлення діагнозу.

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

Сумісне застосування з атазанавіром. Сумісне застосування атазанавіру з інгібіторами протонної помпи (ІПП) не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінація ІПП з атазанавіром є необхідною, слід проводити ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вимірювання вірусного навантаження) у поєднанні зі збільшенням дози атазанавіру до 400 мг із застосуванням 100 мг ритонавіру. Дозу пантопразолу 20 мг на добу не слід перевищувати.

Абсорбція вітаміну В₁₂. У пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона та іншими гіперсекреторними патологічними станами, що потребують тривалого лікування, пантопразол, як і всі препарати, що блокують продукцію соляної кислоти, може зменшувати всмоктування вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну) у

зв'язку з виникненням гіпо- та ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі зниженої маси тіла у пацієнтів або наявності факторів ризику щодо зниження поглинання вітаміну В₁₂ при довготривалому лікуванні або наявності відповідних клінічних симптомів.

Довготривале лікування. При довготривалому лікуванні, особливо більше 1 року, пацієнти повинні знаходитись під регулярним наглядом лікаря.

Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені бактеріями. Пантопразол, як і інші інгібітори протонної помпи, може збільшувати кількість бактерій, які зазвичай присутні у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Лікування препаратом Пантокар® може незначною мірою підвищити ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями як *Salmonella* і *Campylobacter* або *C. Difficile*.

Гіпомагніємія. Спостерігалися випадки тяжкої гіпомагніємії у пацієнтів, які отримували ІПП, такі як пантопразол, протягом не менше трьох місяців, та в більшості випадків протягом року. Можуть виникнути та спочатку непомітно розвиватися наступні серйозні клінічні прояви гіпомагніємії: підвищення втомлюваності, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія. У разі гіпомагніємії у 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, діуретики), потрібно визначати рівень магнію перед початком лікування ІПП та періодично під час лікування.

Переломи кісток. Довготривале лікування (більше 1 року) високими дозами інгібіторів протонної помпи може незначною мірою збільшити ризик перелому стегна, зап'ястя та хребта, переважно у людей літнього віку або при наявності інших факторів ризику. Спостережні дослідження вказують на те, що застосування інгібіторів протонної помпи може збільшити загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі з них можуть бути зумовлені іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та споживати достатню кількість вітаміну D і кальцію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Досвід застосування препарату вагітним жінкам обмежений. У ході досліджень репродуктивної функції на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Пантокар® не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків нагальної необхідності.

Годування груддю. Дослідження на тваринах показали екскрецію пантопразолу з грудним молоком. Є дані щодо екскреції пантопразолу з грудним молоком людини. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування Пантокар® слід приймати з урахуванням користі від годування груддю для дитини і користі від лікування Пантокар® для жінки.

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

Необхідно брати до уваги можливий розвиток побічних реакцій, таких як запаморочення та розлади зору. У таких випадках не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Пантокар®, гастрорезистентні таблетки, слід приймати за 1 годину до їди цілими, не розжовувати та не подрібнювати, запивати водою.

Рекомендоване дозування.

Дорослі та діти віком від 12 років.

Лікування рефлюкс-езофагіту.

Рекомендована доза становить 1 таблетка Пантокар® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Пантокар® 40 мг на добу), особливо у разі відсутності ефекту від застосування інших препаратів для лікування рефлюкс-езофагіту. Для лікування рефлюкс-езофагіту, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, виліковування можна очікувати протягом наступних 4 тижнів.

Дорослі.

Ерадикація *H. pylori* у комбінації з двома антибіотиками.

У дорослих пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки та з позитивним результатом на *H. pylori* необхідно досягти ерадикації мікроорганізму за допомогою комбінованої терапії. Слід зважати на локальні дані щодо бактеріальної резистентності та національні рекомендації щодо використання і призначення відповідних антибактеріальних засобів. Залежно від чутливості, для ерадикації *H. pylori* у дорослих можуть бути призначені такі терапевтичні комбінації:

- а) 1 таблетка Пантокар® 40 мг 2 рази на добу
+ 1000 мг амоксициліну 2 рази на добу
+ 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу;
- б) 1 таблетка Пантокар® 40 мг 2 рази на добу
+ 400-500 мг метронідазолу (або 500 мг тинідазолу) 2 рази на добу
+ 250-500 мг кларитроміцину 2 рази на добу;
- в) 1 таблетка Пантокар® 40 мг 2 рази на добу
+ 1000 мг амоксициліну 2 рази на добу
+ 400-500 мг метронідазолу (або 500 мг тинідазолу) 2 рази на добу.

При застосуванні комбінованої терапії для ерадикації *H. pylori* другу таблетку Пантокар® 40 мг слід приймати ввечері за 1 годину до їди. Термін лікування становить 7 днів і може бути продовжений ще на 7 днів із загальною тривалістю лікування не більше двох тижнів. Якщо для забезпечення загоєння виразки показано подальше лікування пантопразолом, слід розглянути рекомендації щодо дозування при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки. Якщо комбінована терапія не показана, наприклад, у пацієнтів з негативним результатом на *H. pylori*, для монотерапії Пантокар® 40 мг слід застосовувати у нижчезазначеному дозуванні.

Лікування виразки шлунка.

1 таблетка Пантокар® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Пантокар® 40 мг на добу), особливо у разі відсутності ефекту від застосування інших препаратів.

Для лікування виразки шлунка, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, загоєння виразки можна очікувати протягом наступних 4 тижнів.

Лікування виразки дванадцятипалої кишки.

1 таблетка Пантокар® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Пантокар® 40 мг на добу), особливо у разі відсутності ефекту від застосування інших препаратів.

Для лікування виразки дванадцятипалої кишки, як правило, потрібно 2 тижні. Якщо цього недостатньо, загоєння виразки можна очікувати протягом наступних 2 тижнів.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів. Для тривалого лікування синдрому Золлінгера-Еллісона та інших патологічних гіперсекреторних станів початкова добова доза становить 80 мг (2 таблетки Пантокар® 40 мг). При необхідності після цього дозу можна титрувати, збільшуючи або зменшуючи, залежно від показників кислотності шлункового соку. Дозу, що перевищує 80 мг на добу, необхідно розподілити на два прийоми. Можливе тимчасове збільшення дози понад 160 мг пантопразолу, але тривалість застосування слід обмежувати тільки періодом, потрібним для адекватного контролю кислотності.

Тривалість лікування синдрому Золлінгера-Еллісона та інших патологічних станів не обмежена і залежить від клінічної необхідності.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг (використовувати інший лікарський засіб пантопразолу). Не слід застосовувати Пантокар® для ерадикації *H. pylori* у комбінованій терапії пацієнтам із порушеною функцією печінки середнього та тяжкого ступеня, оскільки на даний час немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із порушеною функцією нирок коригування дози не потрібно. Не слід застосовувати Пантокар® для ерадикації *H. pylori* у комбінованій терапії пацієнтам із порушеною функцією нирок, оскільки на даний час немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти. Пантокар® показаний дітям віком від 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки та ефективності пантопразолу для цієї вікової категорії обмежені.

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 відноситься до препаратів, що можуть бути легко виведеними за допомогою діалізу.

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

Побічні реакції.

Виникнення побічних реакцій спостерігалось у близько 5 % пацієнтів. Найчастіші побічні реакції – діарея і головний біль.

Небажані ефекти класифікують за такими категоріями:

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, гіпокальціємія (одночасно з гіпомагніємією), гіпокаліємія.

Психічні розлади: розлади сну, депресія (у тому числі загострення), дезорієнтація (в тому числі загострення), галюцинації, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі схильністю до даних розладів, а також загострення цих симптомів у разі їх наявності).

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

З боку органів зору: порушення зору/затуманення зору.

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: шкірні висипання, екзантема, свербіж, кропив'янка, ангіоедема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформна еритема, фоточутливість.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: переломи стегна, зап'ястя, хребта (див. розділ «Особливості застосування»), артралгія, міалгія, спазм м'язів як наслідок порушення балансу електролітів.

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Загальні розлади: астенія, підвищена втомлюваність, нездужання, підвищення температури тіла, периферичні набряки.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. У недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Мікро Лабс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

92, Сіпкот Індастріал Комплекс, Хосур, Таміл Наду, ІН-635 126, Індія.