

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### ЗОВАНТА (ZOVANTA)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* пантопразол;

1 таблетка містить пантопразол натрію сесквігідрат еквівалентно пантопразолу 20 мг або пантопразол натрію сесквігідрат еквівалентно пантопразолу 40 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію карбонат безводний, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза, тальк, кальцію стеарат, зеїн, метакрилатний сополімер (тип А), триетилцитрат, титану діоксид (Е 171), Opadry Yellow OY-52945 (гіпромелоза, титанудіоксид (Е 171), поліетиленгліколі, заліза оксид жовтий (Е 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітор протонного насоса. Код АТХ А02В С02.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Препарат Зованта, таблетки по 20 мг, застосовують для:

- лікування рефлюксної хвороби легкого ступеня тяжкості та її симптомів (таких як печія, закид кислоти, біль при ковтанні);
- тривалого лікування та профілактики рецидивів рефлюкс-езофагіту;
- профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ довгий час.

Препарат Зованта, таблетки по 40 мг, застосовують у разі:

- рефлюкс-езофагіту;
- ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненими цим мікроорганізмом, у комбінації з протимікробними лікарськими засобами (амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол, тинідазол);
- виразки дванадцятипалої кишки;
- виразки шлунка;
- синдрому Золлінгера-Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до пантопразолу або до будь-якого компонента препарату.

Пантопразол, як і інші інгібітори протонного насоса, протипоказано застосовувати з атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Спосіб застосування та дози.** Таблетки слід приймати внутрішньо цілими, не розжовуючи та не розламуючи, за одну годину до прийому їжі, запиваючи водою.

##### Таблетки по 20 мг

*Лікування рефлюксної хвороби легкого ступеня тяжкості та її симптомів (таких як печія, закид кислоти, біль при ковтанні).*

Рекомендована доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 20 мг препарату Зованта на день (1 таблетка). Симптоматика, як правило, минає через 2-4 тижні лікування. Зазвичай термін лікування езофагіту становить 4 тижні. Якщо цього терміну недостатньо, лікування продовжують протягом наступних 4-х тижнів. Після зникнення симптоматики, її рецидиви можна контролювати, застосовуючи 20 мг препарату на добу у разі необхідності.

*Тривале лікування та профілактика рецидиву рефлюкс-езофагіту.*

Для довготривалого лікування підтримуюча доза становить 20 мг препарату Зованта на день (1 таблетка), при очікуваному загостренні можна збільшити дозу до 40 мг на добу. У такому разі рекомендується прийом Зованта таблеток по 40 мг. Після поліпшення стану дозу знову можна зменшити до 20 мг препарату на добу.

*Профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинених прийомом неселективних НПЗЗ у пацієнтів групи ризику, які повинні приймати НПЗЗ тривалий час.*

Рекомендована доза для дорослих становить 20 мг препарату Зованта на добу (1 таблетка).

Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки добову дозу 20 мг препарату Зованта не слід перевищувати.

Для пацієнтів літнього віку та з порушеннями функції нирок зменшувати дозу зазвичай не потрібно.

#### Таблетки по 40 мг

*Лікування рефлюкс-езофагіту.*

Рекомендована доза для дітей віком від 12 років та дорослих становить 1 таблетка по 40 мг Зованта 1 раз на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки по 40 мг Зованта на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів для лікування рефлюкс-езофагіту.

Для лікування рефлюкс-езофагіту, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, виліковування можна досягти протягом наступних 4 тижнів.

*Ерадикація *H. pylori* у комбінації з протимікробними лікарськими засобами.*

У дорослих пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки та з позитивним результатом на *H. pylori* необхідно досягти ерадикації мікроорганізму за допомогою комбінованої терапії. Залежно від чутливості мікроорганізмів для ерадикації *Helicobacter pylori* дорослим можна призначити такі терапевтичні комбінації:

- а) 1 таблетка 40 мг препарату Зованта 2 рази на день  
+ 1000 мг амоксициліну 2 рази на день  
+ 500 мг кларитроміцину 2 рази на день;
- б) 1 таблетка 40 мг препарату Зованта 2 рази на день  
+ 400-500 мг метронідазолу (або 500 мг тинідазолу) 2 рази на день  
+ 500 мг кларитроміцину 2 рази на день;
- в) 1 таблетка 40 мг препарату Зованта 2 рази на день  
+ 1000 мг амоксициліну 2 рази на день  
+ 400-500 мг метронідазолу (або 500 мг тинідазолу) 2 рази на день.

При застосуванні комбінованої терапії для ерадикації *H. pylori* другу таблетку препарату Зованта 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 комбінована терапія не показана, наприклад, пацієнтам з негативним результатом на *H. pylori*, для монотерапії призначають препарат Зованта у нижчезазначеному дозуванні.

*Лікування виразки шлунка.* 1 таблетка 40 мг препарату Зованта на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки по 40 мг препарату Зованта на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів. Для лікування виразки шлунка, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, виліковування можна досягти протягом наступних 4 тижнів.

*Лікування виразки дванадцятипалої кишки.* 1 таблетка 40 мг препарату Зованта на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки по 40 мг препарату Зованта на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів. Для лікування виразки дванадцятипалої кишки, як правило, потрібно 2 тижні. Якщо цього недостатньо, виліковування 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 по 40 мг препарату Зованта). При необхідності після цього дозу можна

титрувати, збільшуючи або зменшуючи, залежно від показників секреції кислоти в шлунку. Якщо доза перевищує 80 мг на добу, її необхідно розподілити на два прийоми. Можливе тимчасове збільшення дози до понад 160 мг пантопразолу, але тривалість застосування повинна обмежуватися тільки періодом, потрібним для адекватного контролю секреції кислоти.

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

Пацієнтам з *тяжкими порушеннями функції печінки* слід перевищувати добову дозу 20 мг (1 таблетка 20 мг препарату Зованта). Пацієнтам з порушеною функцією печінки середнього та важкого ступеня не слід застосовувати препарат Зованта для ерадикації *H. Pylori* у комбінованій терапії, оскільки на сьогодні немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів.

Для пацієнтів з *порушеною функцією нирок* коригування дози не потрібне. Пацієнтам з порушеною функцією нирок не слід застосовувати препарат Зованта для ерадикації *H. Pylori* у комбінованій терапії, оскільки на сьогодні немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів. Для пацієнтів літнього віку та з порушеннями функції нирок зменшення дози зазвичай не потрібне.

**Побічні реакції.** Побічні реакції, відомості про які наведено нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ) та такі, частота яких невідома.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Нечасто: діарея, нудота, блювання, метеоризм, запор, сухість у роті, біль та відчуття дискомфорту в животі.

*З боку імунної системи.* Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції та анафілактичний шок.

*З боку органів чуття.* Рідко: порушення зору (нечіткий зір).

*З боку сечовидільної системи.* Частота невідома: інтерстиціальний нефрит.

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи.* Дуже рідко: тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія.

*Метаболічні порушення.* Рідко: гіперліпідемія, підвищення вмісту тригліцеридів, холестерину, зміна маси тіла. Частота невідома: гіпонатріємія, гіпомагніємія.

*Психічні розлади.* Нечасто: порушення сну. Рідко: депресія. Дуже рідко: дезорієнтація. Частота невідома: галюцинації, сплутаність свідомості, а також погіршення цих симптомів у разі їх наявності.

*Гепатобіліарні порушення.* Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансамінази, гамма-глутамілтрансферази), підвищення рівня білірубину. Частота невідома: ураження печінки, жовтяниця, печінкова недостатність.

*Шкіра та підшкірні тканини.* Нечасто: висип, екзантема, свербіж. Рідко: кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Частота невідома: синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, фоточутливість.

*З боку опорно-рухового апарату.* Рідко: артралгія, міалгія.

*З боку репродуктивної системи.* Рідко: гінекомастія.

*Інші.* Нечасто: астенія, стомлюваність, нездужання. Рідко: підвищення температури тіла, периферичні набряки.

**Передозування.** Специфічні симптоми передозування невідомі. У разі передозування з ознаками інтоксикації вживають загальних дезінтоксикаційних заходів. Оскільки пантопразол суттєво зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз неефективний. Специфічний антидот невідомий.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Досвід застосування препарату вагітним жінкам обмежений. У ході досліджень репродуктивної функції на тваринах спостерігалася незначна ембріотоксичність. Даних щодо виділення пантопразолу в грудне молоко немає. Тому в період вагітності і годування груддю таблетки пантопразолу можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або дитини.

**Діти.** Препарат застосовують для лікування дітей віком від 12 років.

**Особливості застосування.** Під час лікування препаратом пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, особливо при тривалому застосуванні, необхідний регулярний контроль за рівнем печінкових ферментів. У разі збільшення рівня ферментів лікування необхідно припинити.

Пацієнтам, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних засобів, але належать до групи підвищеного ризику розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, прийом препарату для профілактики виразки шлунка та дванадцятипалої кишки слід обмежити. Оцінка рівня ризику проводиться з урахуванням індивідуальних факторів ризику, наприклад вік понад 65 років, наявність в анамнезі виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, а також кровотеч у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. У разі наявності тривожних симптомів, таких як суттєва втрата маси тіла, часте блювання, дисфагія, кривава блювота, анемія, мелена, а також у разі наявності виразки шлунка або підозри на неї, слід виключити наявність злоякісної пухлини, оскільки застосування пантопразолу може полегшувати симптоматику, що відтерміновує діагностику злоякісної пухлини.

У хворих із синдромом Золлінгера-Еллісона та іншими станами з патологічною гіперсекрецією, особливо при довготривалому лікуванні, пантопразол може знижувати всмоктування вітаміну B<sub>12</sub> (ціанокобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію.

Це особливо слід враховувати при довготривалому лікуванні пацієнтів зі зменшеним запасом вітамінів в організмі або з факторами ризику щодо зменшення абсорбції вітаміну B<sub>12</sub>.

При тривалості лікування понад 1 рік пацієнт повинен перебувати під постійним наглядом.

Пантопразол, як й інші інгібітори протонного насоса, може сприяти збільшенню кількості бактерій, які зазвичай знаходяться у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Тому слід мати на увазі, що застосування пантопразолу може трохи збільшити ризик шлунково-кишкових інфекцій, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter*.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Під час лікування можливе виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення або порушення зору, тому необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, які потребують підвищеної уваги і швидкості реакції.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Пантопразол може знижувати біодоступність інших лікарських засобів, всмоктування яких є рН-залежним (деякі протигрибкові засоби групи азолів, такі як кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, а також такі засоби, як ерлотиніб).

Спільне застосування з пантопразолом атазанавіру та інших антиретровірусних препаратів, всмоктування яких є рН-залежним, може призвести до суттєвого зменшення біодоступності та ефективності цих препаратів. Таким чином, спільне застосування атазанавіру з інгібіторами протонного насоса не рекомендовано.

Хоча в клінічних фармакологічних дослідженнях взаємодії між пантопразолом та фенпрокумоном або варфарином не спостерігалось, за даними постліцензійного застосування відзначено окремі випадки зменшення міжнародного нормалізованого співвідношення при зазначеному сполученні препаратів. Тому в разі зазначеного спільного прийому препаратів необхідно відстежувати величину протромбінового часу та міжнародного нормалізованого співвідношення на початку курсу пантопразолу або ж по закінченні такого лікування.

Пантопразол метаболізується в печінці за участю ферментної системи цитохрому P450. Основний шлях метаболізму полягає в деметилюванні за участю CYP2C19. Окислення пантопразолу опосередковується ферментом CYP3A4. Не можна виключати взаємодію пантопразолу з іншими препаратами, що метаболізуються через ці системи. Однак проведення спеціальних досліджень з більшістю таких засобів не виявило клінічно значущих взаємодій, а саме з карбамазепіном, діазепамом, глібенкламідом, ніфедипіном та пероральними контрацептивами, які містять левоноргестрел та етинілестрадіол.

Результати досліджень також не виявили впливу пантопразолу на метаболізм фармакологічно активних речовин, які метаболізуються за участю CYP1A2 (кофеїн, теofilін), CYP2C9 (піроксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (метопролол), CYP2E1 (етанол). Пантопразол не впливає на засвоєння дигоксину, яке опосередковується через р-глікопротеїд.

Взаємодії при одночасному застосуванні пантопразолу та антацидів не виявлено.

Не виявлено клінічно значущих взаємодій при прийомі пантопразолу одночасно з такими антибіотиками, як кларитроміцин, метронідазол та амоксицилін.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Пантопразол є заміщеним бензimidазолом, який блокує секрецію соляної кислоти у шлунку через специфічний вплив на протонний насос парієтальних клітин.

Пантопразол трансформується в активну форму в кислому середовищі парієтальних клітин, де він блокує фермент H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-азу, а саме кінцевий етап гідрофільної секреції соляної кислоти у шлунку.

Пригнічення є дозозалежним и впливає як на базальну, так і на стимульовану секрецію шлункового соку. У більшості хворих полегшення симптоматики досягається через 2 тижні після початку лікування пантопразолом. Лікування пантопразолом, як і іншими інгібіторами протонної помпи та інгібіторами H<sub>2</sub> рецепторів, зменшує рівень кислотності шлунка та спричинює пропорційне збільшення виділення гастрину. Збільшення виділення гастрину має оборотний характер. Оскільки пантопразол зв'язується з ферментами, а не з клітинними рецепторами, він впливає на секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхоліном, гістаміном, гастрином). Ефект пантопразолу є однаковим, незалежно від шляху його застосування (перорально або внутрішньовенно).

При застосуванні пантопразолу збільшується вміст гастрину натще. У разі короткотермінового застосування препарату в більшості випадків такий рівень не виходить за верхню межу норми. Однак за довготермінового застосування пантопразолу в більшості випадків рівень гастрину подвоюється, хоча лише іноді спостерігається значне підвищення рівня гастрину. В результаті у незначній кількості хворих, які приймають препарат впродовж тривалого часу, спостерігається незначне або помірне збільшення кількості специфічних ендокринних клітин шлунка (аденоматоїдна гіперплазія). Однак ані атипової гіперплазії, ані утворення карциноїдів шлунка у хворих, які приймали пантопразол, не спостерігалось, хоча такі ефекти були продемонстровані в ході експериментів на тваринах.

Тривале застосування пантопразолу ніяк не відбивається на функціональному стані щитовидної залози.

*Фармакокінетика.* Пантопразол швидко всмоктується, максимальна концентрація в плазмі досягається навіть після перорального прийому однієї дози. В середньому максимальна концентрація в плазмі 1-1,5 мкг/мл досягається протягом 2-2,5 год після прийому дози 20 мг та 2-3 мкг/мл після прийому дози 40 мг. Ці значення залишаються постійними також після багаторазового прийому препарату. Фармакокінетика препарату є практично однаковою після одноразового чи багаторазового прийому. При дозах від 10 до 80 мг кінетика пантопразолу в плазмі є лінійною як після перорального, так і після внутрішньовенного введення. Абсолютна біодоступність при пероральному застосуванні становить приблизно 77 %.

Вживання їжі не впливає на площу під кривою концентрація-час, максимальну концентрацію препарату в плазмі та біодоступність, хоча при цьому лаг-період між прийомом препарату та початком його дії може дещо варіювати.

*Розподіл.*

Зв'язування пантопразолу з білками плазми становить приблизно 98 %. Об'єм розподілу становить приблизно 0,15 л/кг.

*Виведення.*

Пантопразол метаболізується головним чином у печінці за участю ферментної системи цитохрому P450. Основний шлях метаболізму полягає в деметилюванні за участю CYP2C19 з подальшим утворенням сульфатних кон'югатів. Інший шлях метаболізації полягає в окисленні, яке каталізується CYP3A4. Період напіввиведення становить приблизно 1 год, а кліренс – приблизно 0,1 л/год/кг. У деяких випадках час виведення може бути продовжений. Завдяки специфічному зв'язуванню пантопразолу з протонним насосом парієтальних клітин період напіввиведення не корелює з подовженою тривалістю дії (інгібування секреції кислоти).

Головним шляхом виведення є нирки. З сечею виділяється приблизно 80 % метаболітів пантопразолу, решта виділяється з фекаліями. Основним метаболітом як у плазмі, так і в сечі є деметильований пантопразол, який кон'югується з сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (приблизно 1,5 год) не набагато довший, ніж пантопразолу.

*Особливості фармакокінетики у деяких категорій хворих.*

Приблизно у 3 % населення Європи відсутній функціональний фермент CYP2C19. У таких осіб

метаболізація пантопразолу здійснюється головним чином за рахунок CYP3A4. Після разового прийому пантопразолу в дозі 40 мг у осіб з відсутнім функціональним ферментом CYP2C19 площа під кривою концентрація-час у середньому приблизно в шість раз більша за таку у осіб з наявністю функціонального ферменту CYP2C19. Максимальна концентрація препарату в плазмі в середньому збільшується на 60 %. Ці дані не впливають на дозування пантопразолу.

Пацієнти з порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі) не потребують зменшення дози. Як і у здорових людей, період напіввиведення пантопразолу є коротким. Тільки дуже мала кількість пантопразолу може бути діалізована. Незважаючи на те, що період напіввиведення основного метаболіту дещо зростає (2-3 год), він все ж досить швидко виводиться і, отже, не накопичується. У хворих з цирозом печінки (класи А та В за Чайлд-П'ю) при прийомі дози пантопразолу 20 мг період напіввиведення збільшується до 3-6 год і, відповідно, у 3-5 разів збільшується значення площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час. При цьому максимальна концентрація пантопразолу в плазмі збільшується всього в 1,3 раза порівняно з такою у здорових добровольців. При прийомі дози пантопразолу 40 мг у хворих з цирозом печінки період напіввиведення збільшується до 7-9 год, величина площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час збільшується у 5-7 разів. При цьому максимальна концентрація пантопразолу в плазмі збільшується всього в 1,5 раза порівняно з такою у здорових добровольців.

Незначне збільшення площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час та максимальної концентрації пантопразолу в плазмі у добровольців літнього віку порівняно з молодими також не є клінічно значущими.

*Особливості фармакокінетики у дітей.*

За одноразового перорального прийому 20 мг або 40 мг пантопразолу у дітей віком 5-16 років показники площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час та максимальної концентрації пантопразолу в плазмі практично такі ж, як і у дорослих. При внутрішньовенному введенні препарату в разовій дозі 0,8 або 1,6 мг/кг дітям віком 2-16 років не відзначається зв'язку між кліренсом пантопразолу і віком або масою тіла. Площа під фармакокінетичною кривою концентрація-час та об'єм розподілу практично такі самі, як у дорослих.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі двоопуклі таблетки жовтого кольору, вкриті оболонкою, із написом чорного кольору "P20" (таблетки 20 мг) або "P40" (таблетки 40 мг) з одного боку та гладкі з іншого боку.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці, або по 14 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія/Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India.

**Місцезнаходження.** Сурвей № 41, с. Бачупалі, Кутбулапур Мандал, округ Ранга Редді, Андхра Прадеш, Індія/Survey No. 41, Bachupallyillage, Qutbullapur Mandal, Ranga Reddy District, Andhra Pradesh, India.