

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### УЛСЕПАН (ULSEPAN)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* pantoprazole;

1 флакон містить пантопразолу (у формі пантопразолу натрію сесквігідрату) 40 мг.

*допоміжні речовини:* натрію гідроксид.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* ліофілізований порошок білого або майже білого кольору; відновлений розчин: прозорий безбарвний або злегка жовтуватий.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи.

Код АТХ А02В С02.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Пантопразол – заміщений бензimidazol, який інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp паріетальних клітин. Пантопразол трансформується в активну форму у кислотному середовищі в паріетальних клітинах, де інгібує фермент  $H^+-K^+-ATP$ азу, тобто блокує кінцевий етап вироблення соляної кислоти у шлунку. Інгибування залежить від дози та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти. У більшості пацієнтів симптоми зникають протягом 2 тижнів. Застосування пантопразолу, як і інших інгібіторів протонної помпи (ПП) та інгібіторів  $H_2$ -гістамінових 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 відносно до клітинного рецептора, він може інгибувати секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхолін, гістамін, гастрин). Ефект при пероральному та внутрішньовенному застосуванні пантопразолу однаковий.

При застосуванні пантопразолу збільшується рівень гастрину натще. При короткотерміновому застосуванні рівень гастрину зазвичай не перевищує верхньої межі норми. При довготривалому лікуванні рівні гастрину у більшості випадків зростають вдвічі. Надмірне їхнє збільшення, однак, виникає лише у поодиноких випадках. Як наслідок, іноді при довготривалому лікуванні спостерігається слабе або помірне збільшення кількості ентерохромафіноподібних (ECL)-клітин у шлунку (подібно до аденоматоїдної гіперплазії). Однак, згідно з проведеними на сьогодні дослідженнями, утворення клітин-попередників нейроендокринних пухлин (атипова гіперплазія) або нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено в дослідженнях на тваринах, у людей не спостерігалось.

Зважаючи на результати досліджень на тваринах, не можна виключати впливу довготривалого (більше одного року) лікування пантопразолом на ендокринні параметри щитовидної залози.

На фоні лікування антисекреторними лікарськими засобами рівень гастрину в сироватці крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Крім того, внаслідок зниження кислотності шлунка підвищується рівень хромограніну А (CgA). Підвищений рівень CgA може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Наявні опубліковані дані свідчать про те, що лікування інгібіторами протонної помпи слід припинити протягом періоду від 5 днів до 2 тижнів до вимірювань рівня CgA. Це дає змогу рівню CgA повернутися в діапазон нормальних значень, які можуть бути помилково підвищеними після лікування ПП.

### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні властивості не змінюються після одноразового чи повторного прийому. В діапазоні доз від 10 до 80 мг фармакокінетика пантопразолу у плазмі крові залишається лінійною як при пероральному прийомі, так і при внутрішньовенному введенні.

### *Розподіл.*

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

### *Біотрансформація.*

Пантопразол метаболізується майже виключно у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилування за допомогою CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією; до інших метаболічних шляхів належить окислення за допомогою CYP3A4.

### *Виведення.*

Кінцевий період напіввиведення становить близько 1 години, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відмічено 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 в плазмі крові, так і в сечі є десметилпантопразол, кон'югований з сульфатом. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) основного метаболіту (близько 1,5 години) ненабагато перевищує  $T_{1/2}$  пантопразолу.

### *Особливі групи пацієнтів.*

#### *Повільні метаболізатори.*

Близько 3 % європейців мають низьку функціональну активність ферменту CYP2C19; їх називають повільними метаболізаторами. В організмах таких осіб метаболізм пантопразолу, ймовірно, головним чином каталізується ферментом CYP3A4. Після прийому однієї дози 40 мг пантопразолу середня площа, обмежена фармакокінетичною кривою «концентрація в плазмі – час» (AUC) була приблизно в 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж у осіб, які мають функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня пікова концентрація в плазмі крові ( $C_{max}$ ) зросла приблизно на 60 %. Ці результати не впливають на дозування пантопразолу.

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок.*

Рекомендацій щодо зниження дози при застосуванні пантопразолу пацієнтам з погіршеною функцією нирок (у тому числі пацієнтам на діалізі) немає. Як і в здорових людей,  $T_{1/2}$  пантопразолу в них є коротким. Діалізуються лише дуже невеликі кількості пантопразолу. Попри те, що в основного метаболіту помірно тривалий  $T_{1/2}$  (2-3 години), виведення все одно є швидким, тому кумуляції не відбувається.

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки.*

Хоча у пацієнтів із цирозом печінки (класи А та В за Чайлдом–П'ю)  $T_{1/2}$  зростає до 7-9 годин, а AUC збільшується в 5-7 разів,  $C_{max}$  збільшується лише незначним чином – у 1,5 раза порівняно з такою у здорових добровольців.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Незначне збільшення AUC та  $C_{max}$  у добровольців літнього віку у порівнянні з більш молодими волонтерами також не має клінічного значення.

#### *Діти.*

Після одноразового внутрішньовенного введення пантопразолу в дозах 0,8 або 1,6 мг/кг дітям віком від 2 до 16 років не було відмічено значимого зв'язку між кліренсом пантопразолу й віком або масою тіла пацієнта. AUC та об'єм розподілу відповідали даним, одержаним під час досліджень за участю дорослих.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Рефлюкс-езофагіт.
- Виразка дванадцятипалої кишки.

- Виразка шлунка.
- Синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до пантопразолу, похідних бензimidазолу або до будь-якого компонента препарату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Лікарські засоби, абсорбція яких залежить від рН.*

Унаслідок повного та довготривалого інгібування секреції соляної кислоти пантопразол може впливати на абсорбцію препаратів, для яких значення рН шлункового соку є важливим фактором їх біодоступності (наприклад, деяких протигрибкових препаратів, таких як кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, або інших препаратів, таких як ерлотиніб).

*Інгібітори протеази ВІЛ.*

Не рекомендується сумісне застосування пантопразолу з інгібіторами протеази ВІЛ (такими як атазанавір), абсорбція яких залежить від внутрішньошлункового рН, через суттєве зниження їх біодоступності.

Якщо сумісного застосування інгібіторів протеази ВІЛ з ІПП не можна уникнути, рекомендується ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вірусного навантаження). Не слід перевищувати добову дозу пантопразолу 20 мг. Може виникнути необхідність коригування дози інгібіторів протеази ВІЛ.

*Кумаринові антикоагулянти (фенпрокумон і варфарин).*

Сумісне застосування пантопразолу з варфарином або фенпрокумоном не впливало на фармакокінетику варфарину, фенпрокумону або МНІ (міжнародний нормалізований індекс). Однак повідомлялось про підвищення МНІ та подовження протромбінового часу у пацієнтів, які сумісно застосовували ІПП та варфарин або фенпрокумон. Підвищення МНІ та подовження протромбінового часу можуть призвести до розвитку патологічної кровотечі та навіть до летального наслідку. У разі такого сумісного застосування необхідний моніторинг МНІ та протромбінового часу.

*Метотрексат.*

Повідомлялося, що одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та ІПП збільшує рівні метотрексату у плазмі крові у деяких пацієнтів. Пацієнтам, які застосовують високі дози метотрексату, наприклад, хворим на рак або псоріаз, рекомендується тимчасово припинити лікування пантопразолом.

*Лікарські засоби, що інгібують або індують CYP2C19.*

Інгібітори CYP2C19, такі як флувоксамін, можуть збільшувати системний вплив пантопразолу. Слід розглянути необхідність зниження дози препарату для пацієнтів, які отримують довготривалу терапію пантопразолом у високих дозах, та для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Індуктори ферментів, що впливають на CYP2C19 та CYP3A4, такі як рифампіцин та звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), можуть знижувати плазмові концентрації ІПП, які метаболізуються через ці ферментні системи.

*Інші взаємодії.*

Пантопразол значною мірою метаболізується в печінці через систему ферментів цитохрому P450. Основним метаболічним шляхом є деметилювання за допомогою CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією; до інших метаболічних шляхів належить окислення за допомогою CYP3A4. Дослідження з лікарськими засобами, які також метаболізуються за допомогою цих шляхів, такими як карбамазепін, діазепам, глібенкламід, ніфедипін та пероральні контрацептиви, які містять левоноргестрел і етинілестрадіол, не виявили клінічно значущих взаємодій. Не можна виключати взаємодію пантопразолу з іншими засобами, які метаболізуються через цю ж ферментну систему.

Результати цілого ряду досліджень щодо можливих взаємодій вказують, що пантопразол не впливає на метаболізм активних речовин, що метаболізуються за допомогою CYP1A2

(наприклад, кофеїн, теофілін), СYP2C9 (наприклад, піроксикам, диклофенак, напроксен), СYP2D6 (наприклад, метопролол), СYP2E1 (наприклад, етанол), не впливає на Р-глікопротеїн, що асоціюється зі всмоктуванням дигоксину.

Не виявлено взаємодії 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.**

#### *Злоякісні новоутворення шлунка.*

Симптоматична відповідь на застосування пантопразолу може маскувати симптоми злоякісних новоутворень шлунка та відтермінувати їх діагностику. При наявності тривожних симптомів (наприклад, у разі суттєвої втрати маси тіла, періодичного блювання, дисфагії, блювання із кров'ю, анемії, мелени), а також при підозрі або наявності виразки шлунка потрібно виключити наявність злоякісного процесу.

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

#### *Порушення функції печінки.*

Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки необхідно регулярно контролювати рівень печінкових ферментів. У разі підвищення рівня печінкових ферментів лікування препаратом необхідно припинити.

#### *Інгібітори протеази ВІЛ.*

Не рекомендується сумісне застосування пантопразолу з інгібіторами протеази ВІЛ (такими як атазанавір), абсорбція яких залежить від внутрішньошлункового рН, через суттєве зниження їх біодоступності.

#### *Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені бактеріями.*

Лікування препаратом може незначною мірою підвищити ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями, як *Salmonella* і *Campylobacter* або *S. difficile*.

#### *Гіпомагніємія.*

Спостерігались 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: втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія. У разі гіпомагніємії в 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 ІПП 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 обумовлені іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та споживати достатню кількість вітаміну D та кальцію.

#### *Підгострий шкірний червоний вовчак.*

Застосування ІПП пов'язують із дуже рідкими випадками розвитку підгострого шкірного червоного вовчака. Якщо виникає ураження, особливо на ділянках, що зазнають впливу сонячного світла, і це супроводжується артралгією, пацієнту необхідно негайно звернутися до лікаря, який розгляне необхідність припинення застосування препарату. Виникнення

підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії ІІІ може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших ІІІ.

*Вплив на результати лабораторних досліджень.*

Підвищений рівень хромограніну А (СgА) може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування препаратом слід тимчасово припинити принаймні за 5 днів до проведення оцінки рівня СgА. Якщо рівні СgА та гастрину не повернулися в діапазон нормальних значень після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування ІІІ. Препарат містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Наявні дані щодо застосування вагітним жінкам (приблизно 300–1000 повідомлень про результати вагітності) вказують на відсутність ембріональної або фето/неонатальної токсичності пантопрозолу. У ході досліджень на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність. Як запобіжний захід слід уникати застосування препарату у період вагітності.

*Період годування груддю.*

Дослідження на тваринах показали екскрецію пантопрозолу в грудне молоко. Недостатньо даних щодо екскреції пантопрозолу у грудне молоко людини, проте про таку екскрецію повідомлялось. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування препаратом потрібно приймати з урахуванням користі від годування груддю для дитини і користі від лікування препаратом для жінки.

*Фертильність.*

Пантопрозол не порушував фертильність у дослідженнях на тваринах.

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

Пантопрозол не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Необхідно брати до уваги можливий розвиток побічних реакцій, таких як запаморочення та розлади зору. У разі розвитку таких реакцій слід відмовитися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат застосовувати дорослим за призначенням та під безпосереднім наглядом лікаря. Внутрішньовенне застосування препарату рекомендується тільки у разі неможливості перорального застосування. Доступні дані з безпеки стосуються внутрішньовенного застосування терміном до 7 днів. Тому при клінічній можливості здійснюється перехід від внутрішньовенного введення пантопрозолу до перорального застосування пантопрозолу у дозі 40 мг.

*Дозування.*

*Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка.*

Препарат застосовувати у дозі 40 мг (1 флакон) на добу внутрішньовенно.

*Синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.*

Препарат застосовувати у рекомендованій початковій дозі 80 мг на добу. За необхідності дозу можна титрувати, збільшуючи або зменшуючи, залежно від показників секреції кислоти в шлунку. Дози, що перевищують 80 мг на добу, необхідно розділити на два введення. Можливе тимчасове збільшення дози пантопрозолу більше 160 мг, але тривалість застосування повинна обмежуватися тільки періодом, який необхідний для адекватного контролю секреції кислоти. У разі якщо необхідне швидке зменшення кислотності, для більшості пацієнтів досить початкової дози 80 мг 2 рази для досягнення бажаного рівня (< 10 мЕкв/год) протягом 1 години.

*Печінкова недостатність.*

Пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг (½ флакона препарату).

### *Ниркова недостатність.*

Пацієнти з порушеннями функцій нирок не потребують коригування дози.

### *Пацієнти літнього віку.*

Відсутня необхідність у корекції дозування.

### *Спосіб застосування.*

Порошок розчинити у 10 мл 0,9 % розчину хлориду натрію. Розчин можна вводити безпосередньо або після змішування зі 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію або 5 % розчину глюкози у пластикових або скляних флаконах.

Приготований розчин стабільний протягом 12 годин при температурі не вище 25 °С.

Однак, з огляду на збереження мікробіологічної чистоти, рекомендується використати розведений препарат негайно.

Препарат не можна готувати або змішувати з іншими розчинниками, окрім зазначених вище.

Внутрішньовенне введення препарату необхідно проводити протягом 2–15 хв.

Флакон призначений тільки для одноразового використання. Перед застосуванням необхідно візуально перевірити флакони з препаратом (зокрема на зміну кольору, наявність осаду).

Розведений розчин повинен бути безбарвним або мати злегка жовтий колір.

### *Діти.*

Препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дані щодо безпеки і ефективності пантопразолу для цієї вікової категорії обмежені. Наявні на сьогодні дані описані в розділі «Фармакокінетика», проте рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

### **Передозування.**

Симптоми передозування невідомі. Дози до 240 мг, введені внутрішньовенно протягом 2 хвилин, добре переносялися. Оскільки пантопразол екстенсивно зв'язується з білками, він не належить до препаратів, що можуть бути легко виведені за допомогою діалізу.

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

### **Побічні реакції.**

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (частота не визначена за наявними даними).

#### *З боку крові та лімфатичної системи.*

Рідко: агранулоцитоз.

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

#### *З боку імунної системи.*

Рідко: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок).

#### *Метаболізм та розлади обміну речовин.*

Рідко: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерол), зміни маси тіла.

Невідомо: гіпонатріємія, гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпокальціємія<sup>1</sup>, гіпокаліємія.

#### *Психічні розлади.*

Нечасто: розлади сну.

Рідко: депресія (в тому числі загострення).

Дуже рідко: дезорієнтація (в тому числі загострення).

Невідомо: галюцинація, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі схильністю до даних розладів, а також загострення цих симптомів у разі їх попереднього існування).

#### *З боку нервової системи.*

Нечасто: головний біль, запаморочення.

Рідко: розлади смаку.

Невідомо: парестезія.

#### *З боку органів зору.*

Рідко: порушення зору/затуманення зору.

*З боку травного тракту.*

Часто: поліпи з фундальних залоз (доброякісні).

Нечасто: діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт.

Невідомо: мікроскопічний коліт.

*З боку гепатобіліарної системи.*

Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, γ-ГТ).

Рідко: підвищення рівня білірубіну.

Невідомо: ураження гепатоцитів, жовтяниця, гепатоцелюлярна недостатність.

*З боку шкіри та підшкірних тканин.*

Нечасто: шкірні висипання, екзантема, свербіж.

Рідко: кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

Невідомо: синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайелла, мультиформна еритема, фоточутливість, підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.*

Нечасто: переломи стегна, зап'ястя, хребта (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: артралгія, міалгія.

Невідомо: спазм м'язів<sup>2</sup>.

*З боку нирок та сечовидільної системи.*

Невідомо: інтерстиціальний нефрит (з можливим розвитком ниркової недостатності).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз.*

Рідко: гінекомастія.

*Загальні розлади.*

Часто: тромбофлебіт у місці введення.

Нечасто: астенія, втома, нездужання.

Рідко: підвищення температури тіла, периферичні набряки.

<sup>1</sup> Гіпокальціємія одночасно з гіпомагніємією.

<sup>2</sup> Спазм м'язів як наслідок порушення балансу електролітів.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, є надзвичайно важливими. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

### ***Термін придатності.***

3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

1 флакон з ліофілізатом для розчину для ін'єкцій у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Мефар Ілач Сан. А.Ш., Туреччина /  
Mefar Ilac San. A.S., Turkey.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Рамазаноглу Мах. Енсар Джад. № 20, 34906 Курткой - Пендик/Стамбул /  
Ramazanoglu Mah. Ensar Cad. No: 20, 34906 Kurtkoy - Pendik/Istanbul.

**Заявник.**

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина /  
WORLD MEDICINE İLAC SAN. VE TİC. A.S., Turkey.