

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛОПЕНТ®
(ZOLOPANT®)

Склад:

діюча речовина: pantoprazole;

1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрат еквівалентно пантопразолу 20 мг;

допоміжні речовини: натрію карбонат безводний, маніт (Е 421), кросповідон, гідроксипропілцелюлоза, кальцію стеарат, ойдрагіт L30D55, триетилцитрат, натрію лаурилсульфат, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), тальк, Opadry 03F58750 білий*.

* Opadry 03F58750 білий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

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

Фармакотерапевтична група.

Препарати для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітор протонної помпи.

Код АТХ А02В С02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Пантопразол – заміщений бензімідазол, 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 H^+K^+ATP азу, тобто блокує кінцевий етап вироблення соляної кислоти у шлунку. Інгібування залежить від дози та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти. Більшість пацієнтів звільняються від симптомів протягом 2 тижнів. Застосування пантопразолу, як і інших інгібіторів протонної помпи (ІПП) та інгібіторів H_2 -рецепторів, знижує кислотність у шлунку і таким чином збільшує секрецію гастрину пропорційно до зменшення кислотності. Збільшення секреції гастрину оборотне. 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 збільшується рівень гастрину натще. При короткотерміновому застосуванні препарату рівень гастрину у більшості випадків не перевищує верхньої межі норми. При довготривалому лікуванні рівні гастрину у більшості випадків зростають вдвічі. Однак надмірне їх збільшення виникає лише у поодиноких випадках. Як наслідок, іноді при довготривалому лікуванні спостерігається слабке або помірне збільшення специфічних ендокринних (ECL) клітин у шлунку (подібно до аденоматоїдної гіперплазії). Однак, згідно з проведеними дотепер дослідженнями, утворення

клітин-попередників нейроендокринних пухлин (атипова гіперплазія) або нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено у дослідженнях на тваринах, у людей не спостерігалось. Виходячи з результатів досліджень на тваринах, не можна повністю виключити вплив довготривалого (більше одного року) лікування пантопразолом на ендокринні параметри щитовидної залози. На тлі лікування антисекреторними лікарськими засобами рівень гастрину в сироватці крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Крім того, через 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 ІПП слід припинити протягом періоду від 5 днів до 2 тижнів до вимірювань рівня CgA. Це дозволяє рівню CgA повернутися в діапазон нормальних значень, які можуть бути помилково підвищеними після лікування ІПП.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Пантопразол всмоктується швидко, а максимальна концентрація в плазмі досягається вже після одноразового перорального прийому дози 20 мг. В середньому через 2–2,5 години після прийому досягається максимальна концентрація в сироватці крові (C_{max}) на рівні близько 1–1,5 мкг/мл; концентрація залишається постійною після багаторазового прийому. Фармакокінетичні властивості не змінюються після одноразового або повторного прийому. В діапазоні доз від 10 до 80 мг фармакокінетика пантопразолу в плазмі залишається лінійною як при пероральному прийомі, так і при внутрішньовенному введенні. Встановлено, що абсолютна біодоступність таблеток становить близько 77 %. Одночасне вживання їжі не впливає на площу під кривою «концентрація в плазмі–час» (AUC) або C_{max} , а відповідно, і на біодоступність. При одночасному вживанні їжі збільшується лише варіативність латентного періоду.

Розподіл.

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

Біотрансформація. Речовина метаболізується майже виключно 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 становить близько 1 години, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відмічено декілька випадків затримки виведення. Завдяки специфічному зв'язуванню пантопразолу з протонними помпами парієтальних клітин період напіввиведення не відповідає набагато більшій тривалості дії (пригніченню секреції кислоти).

Основна частина метаболітів пантопразолу виводиться із сечею (близько 80 %), решта виводиться з калом. Основним метаболітом як в сироватці, так і в сечі є десметилпантопразол, кон'югований із сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (близько 1,5 години) не набагато перевищує період напіввиведення 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 AUC була приблизно в 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб, які мають функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня пікова концентрація в плазмі зросла приблизно на 60 %. Ці результати не впливають на дозування пантопразолу.

Порушення функції нирок. Рекомендацій щодо зниження дози при призначенні пантопразолу пацієнтам із погіршеннями функцій нирок (у тому числі пацієнтам на діалізі) немає. Як і в здорових добровольців, період напіввиведення пантопразолу в них короткий. Діалізуються лише дуже невеликі кількості пантопразолу. Попри те, що в основного метаболіту помірно тривалий період напіввиведення (2–3 години), виведення все одно швидке, тому кумуляції не відбувається.

Порушення функції печінки. Хоча у пацієнтів із цирозом печінки (класи А та В за шкалою Чайлда-П'ю) період напіввиведення зростає до 3–6 годин, а AUC збільшується в 3–5 разів, C_{max} збільшується лише незначним чином – у 1,3 рази порівняно з такою у здорових добровольців.

Пацієнти літнього віку. Незначне збільшення AUC та C_{\max} у добровольців літнього віку порівняно з відповідними показниками у більш молодих добровольців також не має клінічного значення.

Діти.

Після одноразового прийому дози 20 або 40 мг пантопразолу перорально AUC та C_{\max} у дітей віком від 5 до 16 років знаходилися в межах відповідних значень у дорослих.

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.

Дорослі та діти віком від 12 років.

Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту.

Дорослі.

Профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу.

Протипоказання.

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

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадку, коли 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 повідомляли 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 необхідно проводити моніторинг МНІ та протромбінового часу.

Метотрексат. Зафіксовано, що одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та ІПП 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 в печінці через систему ферментів цитохрому P450. Основний шлях метаболізму – деметилювання за допомогою CYP2C19 та інших метаболічних шляхів, у тому числі окиснення ферментом CYP3A4. Немає даних щодо клінічно значущих взаємодій між пантопразолом та лікарськими засобами, які також метаболізуються за допомогою цих

шляхів (карбамазепін, діазепам, глібенкламід, ніфедипін, пероральні контрацептиви, які містять левоноргестрел і етинілестрадіол).

Не можна виключати взаємодію пантопразолу з іншими препаратами, 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), CYP2C9 (наприклад, піроксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (наприклад, метопролол), CYP2E1 (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.

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 ППП, які метаболізуються через ці ферментні системи.

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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Сумісне застосування з НПЗЗ. Застосування препарату Золопент[®], таблетки по 20 мг, для профілактики виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинених прийомом НПЗЗ довгий час слід обмежити пацієнтами, які схильні до частих загострень виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Оцінка рівня ризику проводиться з урахуванням індивідуальних факторів ризику, включаючи вік (> 65 років), анамнез розвитку виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, а також шлунково-кишкових кровотеч.

Злоякісні новоутворення шлунка. Симптоматична відповідь на застосування пантопразолу може маскувати симптоми злоякісних новоутворень шлунка та відтерміновувати 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.

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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Абсорбція вітаміну В₁₂. Пантопразол може зменшувати всмоктування вітаміну В₁₂ (ціанкобаламіну) 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 періоді лікування, особливо більше одного року, пацієнти повинні знаходитись під регулярним наглядом лікаря.

Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені бактеріями. Лікування пантопразолом 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 ППП, такі як пантопразол, протягом не менше трьох місяців, та в більшості випадків протягом року. Можуть виникнути

та спочатку непомітно розвиватися такі 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 одного року) високими дозами ІПП може помірно збільшити ризик перелому стегна, зап'ястя та хребта, переважно у людей літнього віку або при наявності інших факторів ризику. Відомо, що застосування ІПП 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 пантопразолу. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії ІПП може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших ІПП.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

Підвищений рівень хромограніну А (CgA) може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування пантопразолом слід тимчасово припинити принаймні за 5 днів до проведення оцінки рівня CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо рівні CgA та гастрину не повернулися в діапазон нормальних значень після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування ІПП.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Наявні дані щодо застосування пантопразолу вагітними жінками (приблизно 300-1000 повідомлень про результати вагітності) вказують на відсутність ембріональної або фето-неонатальної токсичності препарату. У процесі досліджень на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність. Як запобіжний захід, слід уникати застосування пантопразолу вагітним жінкам.

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

Фертильність. Пантопразол не порушував фертильність у дослідженнях на тваринах.

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

Пантопразол не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Необхідно враховувати можливий розвиток побічних реакцій, таких як запаморочення та розлади зору (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Золопент[®], 20 мг, 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.

Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Рекомендована доза становить 20 мг (1 таблетка) препарату Золопент[®] на добу. Зазвичай симптоми печії минають протягом 2-4 тижнів. Якщо цього терміну недостатньо, лікування продовжують протягом

наступних 4-х тижнів. Після зникнення симптоматики повторну появу симптомів можна контролювати, застосовуючи за потреби 20 мг препарату 1 раз на добу, приймаючи 1 таблетку, коли це необхідно. Перехід на тривалу терапію слід розглянути у випадку, коли не забезпечується задовільний контроль симптомів при терапії за потребою.

Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту.

Для довготривалого лікування підтримуюча доза становить 20 мг (1 таблетка) препарату Золопент® на добу, при загостренні захворювання можливе збільшення дози до 40 мг на добу. У такому випадку рекомендується прийом таблеток Золопент® 40 мг. Після усунення рецидиву дозу знову можна зменшити до 20 мг препарату на добу.

Дорослі.

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

Рекомендована доза становить 20 мг (1 таблетка) препарату Золопент® на добу.

Порушення функції печінки. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати дозу 20 мг (1 таблетка) на добу.

Порушення функції нирок. Пацієнти із порушеннями функції нирок не потребують коригування дози.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти. Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки і ефективності застосування препарату для цієї вікової категорії обмежені.

Передозування.

Симптоми передозування невідомі.

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

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

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок).

Метаболізм та розлади обміну речовин: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерин); зміна маси тіла, гіпонатріємія, гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпокальціємія¹, гіпокаліємія.

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

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, поліпи з фундальних залоз (доброякісні).

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, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла, мультиформна еритема, фоточутливість, підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: переломи стегна, зап'ястя або хребта (див. розділ «Особливості застосування»), артралгія, міалгія, спазм м'язів².

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

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

¹ Гіпокальціємія одночасно з гіпомагніємією.

² Спазм м'язів як наслідок порушення балансу електролітів.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері. По 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

Дата останнього перегляду.

08.05.2019 № 1030