

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ПАНОЦИД 40

(PANOCID 40)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить пантопразолу натрію півтораводного еквівалентно пантопразолу 40 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію карбонат безводний, кросповідон, гідроксипропілметилцелюлоза, кальцію стеарат, барвник ІС-S-329 (гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь), барвник ENS-II-041 (метакрилатний сополімер (тип С), поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовті круглі двоопуклі таблетки у кишковорозчинній оболонці.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. 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 паріетальних клітин.

Пантопразол трансформується в активну форму у кислотному середовищі в паріетальних клітинах, де інгібує фермент Н -К -АТФазу, тобто блокує кінцевий етап вироблення соляної кислоти у шлунку. Інгибування дозозалежне та стосується як базальної, так і стимульованої секреції кислоти. У більшості пацієнтів симптоми зникають протягом 2 тижнів. Застосування пантопразолу, як і інших інгібіторів протонної помпи (ІПП) та інгібіторів H<sub>2</sub>-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 щодо клітинного рецептора, він може інгібувати секрецію соляної кислоти

незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхолін, гістамін, гастрин). Ефект при пероральному та внутрішньовенному застосуванні препарату однаковий.

Застосування пантопразолу збільшує рівень гастрину натще. При короткостроковому застосуванні він зазвичай не перевищує верхньої межі норми. У разі довготривалого лікування рівень гастрину переважно зростає вдвічі. Його надмірне 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 на даний момент дослідженнями, утворення клітин-попередників нейроендокринних пухлин (атипова гіперплазія) або нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено у дослідженнях на тваринах, у людей не спостерігалось.

З огляду на результати 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 дає змогу рівню CgA, який може бути хибно підвищеним після лікування ІПП, повернутися в діапазон нормальних значень.

#### *Фармакокінетика.*

Всмоктування. Пантопразол всмоктується швидко, а максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається вже після одноразового перорального прийому дози 40 мг. В середньому через 2,5 години після прийому досягається максимальна концентрація в сироватці 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 в плазмі залишається лінійною як при пероральному прийомі, так і при внутрішньовенному введенні. Встановлено, що абсолютна біодоступність пантопразолу в таблетках становить близько 77 %. Одночасне вживання їжі не впливає на AUC (площа під кривою «концентрація-час») і  $C_{max}$ , 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 – близько 0,15 л/кг.

Біотрансформація. Речовина метаболізується майже виключно у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилювання 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. 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, так і в сечі є десметилпантопразол, кон'югований із сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (близько 1,5 години) ненабагато 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 середня AUC, була приблизно у 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж у осіб, які мають функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня  $C_{\max}$  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 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 є швидким, тому кумуляція не відбувається.

Порушення функції печінки. Хоча у пацієнтів із цирозом печінки (класи А та В за шкалою Чайлда–П'ю) період напіввиведення зростає до 7–9 годин, а AUC збільшується у 5–7 разів,  $C_{\max}$  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 добровольцями 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 у 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 таким у 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.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до активної речовини, 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 на міжнародний нормалізований індекс (МНІ). Однак повідомлялося 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. Тому 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 рівень 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 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 пероральними контрацептивами, які містять левоноргестрел і етинілестрадіол, не виявили клінічно значущих взаємодій.

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 плазмову концентрацію ІПП, 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.

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

*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.

*Абсорбція вітаміну B<sub>12</sub>.* 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 B<sub>12</sub> (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 B<sub>12</sub> при довготривалому лікуванні, або наявності відповідних клінічних симптомів.

*Довготривале лікування.* При довготривалому лікуванні, особливо більше одного року, пацієнти повинні знаходитися під регулярним наглядом лікаря.

*Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені бактеріями.* Лікування препаратом Паноксид 40 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 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 пацієнтів літнього віку або при наявності інших факторів ризику. Спостережні дослідження вказують на те, 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 і 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 ІПП може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших ІПП.

*Вплив на результати лабораторних досліджень.*

Підвищений рівень СгА 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 СгА. Якщо рівні СгА 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 вагітним жінкам (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 препарату вагітним жінкам.

*Період годування груддю.* Дослідження на тваринах показали екскрецію пантопразолу в грудне молоко. Недостатньо даних щодо екскреції пантопразолу в грудне молоко людини, проте про таку екскрецію повідомлялося. 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.* 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 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.***

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 таблетку препарату на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки препарату на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів для лікування рефлюкс-езофагіту. Для лікування рефлюкс-езофагіту зазвичай потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, заживлення 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 призначення і застосування відповідних антибактеріальних засобів. Залежно від чутливості, для ерадикації *H. pylori* у дорослих можуть бути призначені такі терапевтичні комбінації:

а) 1 таблетка препарату Паноксид 40 (40 мг) 2 рази на добу

1000 мг амоксициліну 2 рази на добу

500 мг кларитроміцину 2 рази на добу;

б) 1 таблетка препарату Паноксид 40 (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 препарату Паноксид 40 (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 препарату слід приймати ввечері за 1 годину до їди. Тривалість лікування становить 7 днів і може бути продовжена ще на 7 днів. Загальна тривалість лікування – не більше двох тижнів. Якщо для забезпечення загоєння виразки показане подальше лікування пантопразолом, слід розглянути рекомендації щодо дозування при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки. Якщо комбінована терапія не показана, наприклад пацієнтам із негативним результатом на *H. pylori*, для монотерапії препарат Паноксид 40 (40 мг) застосовують у нижчезазначеному дозуванні.

#### Лікування виразки шлунка.

1 таблетка препарату Паноксид 40 (40 мг) на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки препарату Паноксид 40 (40 мг) на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів.

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

#### Лікування виразки дванадцятипалої кишки.

1 таблетка препарату Паноксид 40 (40 мг) на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки препарату Паноксид 40 (40 мг) на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів.

Для лікування виразки дванадцятипалої кишки зазвичай 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 препарату Паноксид 40 (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 до понад 160 мг пантопразолу, але тривалість застосування повинна обмежуватися тільки періодом, потрібним для адекватного контролю кислотності.

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

*Пацієнти із порушеннями функції печінки.* Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг. Не застосовувати препарат для ерадикації *H. pylori* у комбінованій терапії пацієнтам із порушеннями функції печінки середнього та тяжкого ступеня, оскільки дотепер немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів.

*Пацієнти із порушеннями функції нирок.* Для пацієнтів із порушеннями функції нирок коригування дози не потрібно. Не слід застосовувати препарат для ерадикації *H. pylori* у комбінованій терапії пацієнтам із порушеннями функції нирок, оскільки дотепер немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів.

*Пацієнти літнього віку* не потребують коригування дози.

*Діти.*

Паноксид 40 показаний дітям віком від 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. 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 при внутрішньовенному введенні протягом 2 хвилин добре переносилися. Оскільки пантопразол екстенсивно зв'язується з білками, він не належить до препаратів, що легко виводяться за допомогою діалізу.

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

### ***Побічні реакції.***

*Загальні розлади:* гарячка, набряк обличчя, периферичні набряки, генералізовані набряки, нездужання, астенія, абсцес, тепловий удар, озноб, кіста, грижа, зміна лабораторних показників, кандидоз, новоутворення, неспецифічні реакції препарату, реакції фоточутливості, алергічні реакції, підвищена втомлюваність.

*З боку серцево-судинної системи:* зміни кардіограми, стенокардія, аритмія, фібриляція/тріпотіння передсердь, біль у грудях, загруднинний біль, застійна серцева недостатність, геморагії, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, відчуття серцебиття, судинні розлади сітківки, синкопе, тахікардія, тромбофлебіт, тромбоз, вазодилатація.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* біль в епігастральній ділянці, біль у животі і дискомфорт, діарея, запор або метеоризм, нудота, блювання, сухість у роті, панкреатит, анорексія, афтозний стоматит, кардіоспазм, коліт, дуоденіт, дисфагія, ентерит, езофагеальні геморагії, езофагіт, шлунково-кишкова карцинома, шлунково-кишкові геморагії, ректальні геморагії, шлунково-кишковий кандидоз, гінгівіт, глосит, неприємний запах із рота, криваве блювання, підвищення апетиту, мелена, виразки слизової оболонки ротової порожнини, стоматит, розлади випорожнень, зміна забарвлення язика, виразковий коліт, мікроскопічний коліт, періодонтит, періодонтальний абсцес, виразки шлунка, ректальні геморагії, оральний кандидоз, поліпи з фундальних залоз (доброякісні).

*З боку ендокринної системи:* гіперліпопротеїнемія, гіперглікемія, болюче напруження грудних залоз, цукровий діабет, глюкозурія, зоб.

*Гепатобіліарні розлади:* ушкодження клітин печінки, підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, гама-ГТ), тригліцеридів, гепатоцелюлярні порушення, що призводили до розвитку жовтяниці з/без печінкової недостатності, біліарний біль, гіпербілірубінемія, холецистит, холелітіаз, холестатична жовтяниця, гепатит, підвищення рівня лужної фосфатази, SGOT.

*З боку крові та лімфатичної системи:* лейкопенія, тромбоцитопенія, гіперхолестеринемія, еозинофілія, гіперліпопротеїнемія, анемія, екхімоз, гіпохромна анемія, залізодефіцитна анемія, лейкоцитоз, агранулоцитоз, панцитопенія.

*Метаболічні розлади:* дегідратація, подагра, спрага, гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерол), зменшення або збільшення маси тіла, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія<sup>1</sup>, гіпокаліємія.

*З боку імунної системи:* анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* у поодиноких випадках відзначалася артралгія, міалгія, яка минає після припинення прийому препарату, спазм м'язів<sup>2</sup>, артрит, артроз, порушення кісткової тканини, біль у кістках, бурсит, порушення функції суглобів, судоми, ригідність шиї, теносиновіт, переломи стегна, зап'ястя, хребта (див. розділ «Особливості застосування»).

*Неврологічні розлади:* головний біль, запаморочення, тремор, парестезія, фобія, порушення сну, жахливі сновидіння, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі схильністю до даних розладів, а також загострення цих симптомів у випадку їх наявності), розлади смаку, судоми, дизартрія, емоціональна лабільність, гіперкінезія, гіпестезія, зниження лібідо, нервозність, невралгія, неврит, нейропатія, зниження рефлексів, сонливість.

*Психічні розлади:* депресія, яка минала після припинення прийому препарату, галюцинації, дезорієнтація, збентеженість, порушення мислення.

*З боку дихальної системи:* астма, носова кровотеча, гикавка, ларингіт, захворювання легень, пневмонія, зміна голосу.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алергічні реакції у вигляді свербіжу та шкірних висипань. У поодиноких випадках спостерігалися кропив'янка, мультиформна еритема, синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість, алопеція, ексfolіативний дерматит, акне, контактний дерматит, сухість шкіри, екзема, грибовий дерматит, геморагії, простий герпес, оперізувальний лишай, ліхеноїдний дерматит, макулопапульозне висипання, порушення з боку шкіри, виразка шкіри, підвищене потовиділення, екзантема, ангіоедема, підгострий шкірний червоний вовчак.

*З боку органів чуття:* порушення зору, затьмареність зору, амбліопія, катаракта, глухота, диплопія, біль у вусі, екстраокулярний параліч, глаукома, зовнішній отит, зміна смаку, шум у вухах.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* у поодиноких випадках спостерігався інтерстиціальний нефрит (з можливим розвитком ниркової недостатності), гематурія, альбумінурія, баланіт, цистит, дисменорея, дизурія, епідидиміт, камені в нирках, біль у нирках, ніктурія, порушення функції простати, пієлонефрит, набряк мошонки, уретральний біль, уретрит, розлади сечовидільного тракту, порушення сечовипускання, вагініт.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція, гінекомастія.

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

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці.

**Упаковка.** По 10 таблеток поміщають в блістер. По 1 або 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

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

Е-28, Опп. Фаєр Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН-410 208, Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.