ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРОКСІУМ®
(PROXIUM®)

Склад:
діюча речовина: пантопразол;
1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрату еквівалентно пантопразолу 40 мг;
допоміжні речовини: натрію карбонат безводний, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;
склад покриття: пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, триетилцитрат, метакрилатний сополімер (тип А).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.
Основні фізико-хімічні властивості: овальні, двоопуклі таблетки оранжевого кольору, вкриті кишковорозчинною оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C02.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії. Пантопразол – заміщений бензимідазол, який інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних помп парієтальних клітин. Пантопразол трансформується в активну форму у кислотному середовищі у парієтальних клітинах, де інгібує фермент Н-К-АТФазу, тобто блокує кінцевий етап продукування соляної кислоти у шлунку. Інгібування є дозозалежним та стосується як базальної, так і стимульованої секреції кислоти. Більшість пацієнтів звільняються від симптомів протягом 2 тижнів. Застосування пантопразолу, як і у випадку з іншими інгібіторами протонної помпи та інгібіторами H_2-рецепторів, знижує кислотність у шлунку і таким чином збільшує секрецію гастрину пропорційно до зменшення кислотності. Збільшення секреції гастрину є оборотним. Оскільки пантопразол зв'язує фермент дистально по відношенню до клітинного рецептора, він може інгібувати секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхолін, гістамін, гастрин). Ефект при пероральному та внутрішньовенному застосуванні препарату однаковий.
При застосуванні пантопразолу збільшуються рівні гастрину натщесерце. При короткостроковому застосуванні вони у більшості випадків не перевищують верхньої межі норми. При довготривалому лікуванні рівні гастрину у більшості випадків зростають вдвічі. Їх надмірне збільшення виникає лише у поодиноких випадках. Як наслідок, у невеликій кількості випадків при довготривалому лікуванні спостерігається слабке або помірне збільшення специфічних ендокринних (ECL) клітин у шлунку (подібно до аденоматоїдної гіперплазії). Тим не менше, згідно з проведеними на даний момент дослідженнями, утворення клітин-попередників нейроендокринних пухлин (атипова гіперплазія) або нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено в дослідженнях на тваринах, у людей не спостерігалося.
Виходячи з результатів досліджень на тваринах, не можна повністю виключити вплив довготривалого (більше 1 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 інгібіторами протонної помпи 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 максимальні концентрації у плазмі крові досягаються вже після однократного перорального прийому дози 40 мг. У середньому через 2,5 години після прийому досягається максимальна концентрація в сироватці крові на рівні близько 2-3 мкг/мл; концентрація залишається на постійному рівні після багаторазового прийому. Фармакокінетичні властивості не змінюються після одноразового або повторного прийому. У діапазоні доз від 10 до 80 мг фармакокінетика пантопразолу у плазмі крові залишається лінійною як при пероральному прийомі, так і при внутрішньовенному введенні. Встановлено, що абсолютна біодоступність таблеток становить близько 77 %. Одночасний прийом їжі не впливає на AUC (площа під кривою «концентрація-час») або максимальну концентрацію в сироватці крові, а відповідно, і на біодоступність. При одночасному прийомі їжі збільшується лише варіативність латентного періоду.
Розподіл. Зв'язування пантопразолу з білками сироватки крові становить близько 98 %. Об'єм розподілу близько 0,15 л/кг.
Біотрансформація. Речовина метаболізується майже винятково у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилування за допомогою CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією; до інших метаболічних шляхів належить окиснення за допомогою CYP3A4.
Виведення. Кінцевий період напіввиведення становить близько 1 години, а кліренс – 0,1 л/год/кг. Було відзначено декілька випадків затримки виведення. Внаслідок специфічного зв'язування пантопразолу з протонними помпами парієтальних клітин період напіввиведення не корелює з набагато довшою тривалістю дії (інгібування секреції кислоти).
Основна частина метаболітів пантопразолу виводиться із сечею (близько 80 %), решта виводиться з калом. Основним метаболітом як у сироватці крові, так і в сечі є десметилпантопразол, кон'югований з сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (близько 1,5 години) ненабагато перевищує період напіввиведення пантопразолу.
Особливі групи пацієнтів.
Повільні метаболізатори. Близько 3 % європейців мають низьку функціональну активність ферменту CYP2C19; їх називають повільними метаболізаторами. В організмах таких осіб метаболізм пантопразолу, імовірно, головним чином каталізується ферментом CYP3A4. Після прийому однієї дози 40 мг пантопразолу середня площа, обмежена фармакокінетичною кривою «концентрація у плазмі – час» була приблизно в 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб, які мають функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня пікова концентрація у плазмі крові зростала приблизно на 60 %. Ці результати не впливають на дозування пантопразолу.
Порушення функції нирок. Рекомендацій щодо зниження дози при призначенні пантопразолу пацієнтам зі зниженою функцією нирок (у тому числі пацієнтам на діалізі) немає. Як і в здорових людей, період напіввиведення пантопразолу в них є коротким. Діалізуються лише дуже невеликі кількості пантопразолу. Попри те, що в основного метаболіту помірно тривалий період напіввиведення (2-3 години), виведення все одно є швидким, тому кумуляції не відбувається.
Порушення функції печінки. Хоча у пацієнтів із цирозом печінки (класи А та В за шкалою Чайлда–П'ю) період напіввиведення зростає до 7-9 годин, а AUC збільшується у 5-7 разів, максимальна концентрація в сироватці крові збільшується лише незначним чином – у 1,5 раза порівняно з такою у здорових добровольців.
Пацієнти літнього віку. Невелике збільшення AUC та C_{max} у добровольців літнього віку у порівняно з молодими також не має клінічного значення.
Діти. Після однократного прийому дози 20 або 40 мг пантопразолу перорально, AUC та C_{max} у дітей у віці від 5 до 16 років знаходилися у межах відповідних значень у дорослих. Після однократного внутрішньовенного введення пантопразолу в дозах 0,8 або 1,6 мг/кг дітям від 2 до 16 років не було відзначено значущого зв'язку між кліренсом пантопразолу і віком або масою тіла. AUC та об'єм розподілу відповідали даним, одержаним при дослідженнях на дорослих.

Клінічні характеристики.
Показання.
Дорослі та діти віком від 12 років.
- Рефлюкс-езофагіт.

Дорослі.
- Ерадикація *Helicobacter pylori (H. pylori)* у пацієнтів з *H. pylori* – асоційованими виразками шлунка та дванадцятипалої кишки у комбінації з відповідними антибіотиками.
- Виразка дванадцятипалої кишки.
- Виразка шлунка.
- Синдром Золлінгера–Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензимідазолу та будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, абсорбція яких залежить від pH. Унаслідок повного та довготривалого інгібування секреції соляної кислоти пантопразол може впливати на абсорбцію препаратів, для яких значення pH 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 pH, через суттєве зниження їх біодоступності (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадку, коли сумісного застосування інгібіторів протеази ВІЛ з інгібіторами протонної помпи 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 летального наслідку. У разі такого сумісного застосування необхідно проводити моніторинг МНІ та протромбінового часу.

Метотрексат. Повідомляли, що одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та інгібіторів протонної помпи збільшує рівні метотрексату в крові у деяких пацієнтів. Пацієнтам, які застосовують високі дози метотрексату, наприклад, хворим на рак або псоріаз, рекомендується тимчасово припинити лікування пантопразолом.

Інші взаємодії. Пантопразол значною мірою метаболізується у печінці через систему ферментів цитохрому P450. Основний шлях метаболізму – деметилування за допомогою CYP2C19 та інших метаболічних шляхів, у тому числі окиснення ферментом CYP3A4.

Дослідження з лікарськими засобами, які також метаболізуються за допомогою цих шляхів, такими як карбамазепін, діазепам, глібенкламід, ніфедипін та пероральні контрацептиви, які містять левоноргестрел та 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 індукують 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.

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»).

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 pH, через суттєве зниження їх біодоступності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Абсорбція вітаміну B_{12}. 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_{12} (ціанокобаламіну) у зв'язку з виникненням гіпо- і ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі зниженої маси тіла у пацієнтів або наявності факторів ризику щодо зниження поглинання вітаміну B_{12} при довготривалому лікуванні, або наявності відповідних клінічних симптомів.

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

Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені бактеріями. Лікування препаратом Проксіум® 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 3 місяців, та у 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 у більшості випадків стан пацієнтів покращувався після замісної коригуючої терапії препаратами магнію та припинення прийому ІПП.
Пацієнтам, які потребують довготривалої терапії, або пацієнтам, які приймають ІПП одночасно з дигоксином або препаратами, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, діуретики), потрібно визначати рівень магнію перед початком лікування ІПП та періодично під час лікування.

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

Підгострий шкірний червоний вовчак. Застосування інгібіторів протонної помпи 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 Проксіум®. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії інгібіторами протонної помпи може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Годування груддю. Дослідження на тваринах показали екскрецію пантопразолу у 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 препаратом Проксіум® потрібно приймати з урахуванням користі від годування груддю для дитини і користі від лікування препаратом Проксіум® 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 (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Рекомендоване дозування.

Дорослі та діти віком від 12 років.

Лікування рефлюкс-езофагіту.

Рекомендована доза становить 1 таблетку препарату Проксіум® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки препарату Проксіум® 40 мг на добу), особливо у разі відсутності ефекту від застосування інших препаратів для лікування рефлюкс-езофагіту. Для лікування рефлюкс-езофагіту, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, 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 використання і призначення відповідних антибактеріальних засобів. Залежно від чутливості, для ерадикації *H. pylori* у дорослих можуть бути призначені такі терапевтичні комбінації:

а) 1 таблетка препарату Проксіум® 40 мг 2 рази на добу
1000 мг амоксициліну 2 рази на добу
500 мг кларитроміцину 2 рази на добу;

б) 1 таблетка препарату Проксіум® 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 Проксіум® 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 Проксіум® 40 мг слід приймати ввечері за 1 годину до їди. Термін лікування становить 7 днів і може бути продовжений ще на 7 днів із загальною тривалістю лікування не більше 2 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, у пацієнтів з негативним результатом на *H. pylori*, для монотерапії препарат Проксіум® 40 мг слід застосовувати у нижчезазначеному дозуванні.

Лікування виразки шлунка.

1 таблетка препарату Проксіум® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки препарату Проксіум® 40 мг на добу), особливо у разі відсутності ефекту від застосування інших препаратів.
Для лікування виразки шлунка, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, загоєння виразки можна очікувати протягом наступних 4 тижнів.

Лікування виразки дванадцятипалої кишки.

1 таблетка препарату Проксіум® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки препарату Проксіум® 40 мг на добу), особливо у разі відсутності ефекту від застосування інших препаратів.
Для лікування виразки дванадцятипалої кишки, як правило, потрібно 2 тижні. Якщо цього недостатньо, загоєння виразки можна очікувати протягом наступних 2 тижнів.

Лікування синдрому Золлінгера–Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів.

Для тривалого лікування синдрому Золлінгера–Еллісона та інших патологічних гіперсекреторних станів початкова добова доза становить 80 мг (2 таблетки препарату Проксіум® 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 2 прийоми. Можливе тимчасове збільшення дози 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 з порушенням функції печінки. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг (1 таблетка препарату Проксіум® 20 мг). Не слід застосовувати препарат Проксіум® для ерадикації *H. pylori* у комбінованій терапії пацієнтам із порушеною функцією печінки середнього та тяжкого ступеня, оскільки на даний час немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів.

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

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти. Проксіум® 40 мг 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 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 відноситься 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.

Виникнення побічних реакцій спостерігалось у близько 5 % пацієнтів. Найчастіші побічні реакції – діарея і головний біль (виникали близько у 1 % пацієнтів).

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

Для всіх побічних реакцій, про які повідомляли під час постмаркетингового періоду, неможливо визначити частоту, тому вони зазначаються з вказівкою «частота невідома».

У межах кожної категорії частоти побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

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, холестирол), зміни маси тіла.
Невідомо: гіпонатріємія, гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпокальціємія[1], 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 таких розладів, а також загострення цих симптомів у разі їх передіснування).
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.
Частота не відома: мікроскопічний коліт.
З боку гепатобіліарної системи.
Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, g-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 Лайєлла, 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[2].
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.
Нечасто: астенія, втома, нездужання.
Рідко: 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. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 8 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Лабораторіос Нормон С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Ронда де Вальдекаррісо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Іспанія.