

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ПАНТОЗОЛ

таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 40 мг
(МНН – пантопразол)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Рефлюкс-езофагіт (закид вмісту шлунка в стравохід):

ГЕРХ (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба) визначалася як печія та/або відрижка принаймні 1 день на тиждень, або відповідно до Монреальського визначення, або діагностована клініцистом. 16 досліджень епідеміології ГЕРХ, опублікованих з моменту першого огляду, були визнані придатними для включення (15 повідомляли про поширеність та одне повідомляло про захворюваність) і були додані до 13 досліджень поширеності та двох досліджень захворюваності, знайдених раніше. Діапазон оцінок поширеності ГЕРХ становив 18,1%-27,8% у Північній Америці, 8,8%-25,9% у Європі, 2,5%-7,8% у Східній Азії, 8,7%-33,1% на Близькому Сході, 11,6% в Австралії та 23,0% у Південній Америці. Захворюваність на 1000 людино-років становила приблизно 5 у загальній популяції Великобританії та США та 0,84 у дітей віком 1-17 років у Великобританії. Дані свідчать про зростання поширеності ГЕРХ з 1995 року ($p < 0,0001$), особливо у Північній Америці та Східній Азії. ГЕРХ поширена в усьому світі, і тягар захворювання може зростати. Оцінки поширеності показують значну географічну варіативність, але лише у Східній Азії показники постійно нижчі за 10%.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки (виразне пошкодження слизової оболонки шлунка внаслідок їдкої дії кислоти):

Захворюваність на виразку шлунка досягла піку в 1950-х–1960-х роках і протягом останніх кількох десятиліть знижується. Незважаючи на це зниження, виразка шлунка залишається поширеним і важливим захворюванням. За даними Національної служби охорони здоров'я, приблизно у кожній восьмій людині у Великій Британії в певний момент свого життя розвивається виразка шлунка. Люди з виразкою шлунка в анамнезі мають п'ятикратно підвищений ризик ускладнень у верхній частині травної системи. Загальновідомими факторами ризику розвитку виразки шлунка є інфекція, спричинена певним типом бактерій (*Helicobacter pylori*) (*H. pylori*), куріння, вживання алкоголю та вживання знеболювальних препаратів.

Синдром Золлінгера-Еллісона (СЗЕ) та інші патологічні гіперсекреторні стани (підвищене вироблення гормону гастрину, який стимулює кислотосекретуючі клітини шлунка):

СЗЕ характеризується виразками шлунка у верхній частині травної системи, стійкими до медикаментозної терапії, діареєю та сильною надмірною секрецією шлункової кислоти, пов'язаною з пухлинами певних типів клітин підшлункової залози. Пізніше було продемонстровано, що ця пухлина підшлункової залози, яка називається гастриномомою (пухлина в підшлунковій кишці або дванадцятипалій кишці), аномально вивільняє гастрин (тип гормону), який відповідає за надмірну секрецію шлункової кислоти. Більшість гастрином виникають у дванадцятипалій кишці (перша частина тонкої кишки), тоді як у 25% випадків вони локалізуються в підшлунковій кишці. Ця пухлина проявляється у різному віці від 7 до 90 років, але діагноз зазвичай ставиться у віці від 30 до 50 років. Повідомляється, що її частота виникнення приблизно така ж, як і у інсуліноми (пухлини підшлункової залози). Річна захворюваність на гастриноми становить від 0,5 до 2 випадків на мільйон населення. У більшості пацієнтів діагноз ставиться у віці від 20 до 50 років, причому у чоловіків захворюваність вища, ніж у жінок.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Рефлюкс-езофагіт

Було проведено дослідження за участю 142 пацієнтів, які страждали на тяжкі кислотні пептичні виразки або рефлюкс-езофагіт, та приймали пантопразол (40-160 мг/день) протягом 15 років. Через 12 тижнів рівень загоснення становив 95,8%. Під час тривалого лікування середній рівень гастрину натщесерце підвищувався від початкового до помірного рівня протягом усього дослідження. Середня щільність ентерохромафін-подібних клітин показала помірне початкове збільшення протягом перших 3 років, залишаючись стабільною надалі. Щоденна підтримуюча терапія пантопразолом протягом 15 років при тяжкій кислотно-пептичній хворобі є ефективною та добре переноситься, без виявлених проблем безпеки. (Brunner G et al, 2012).

В іншому дослідженні, проведеному з пантопразолом (10, 20 або 40 мг/q.d.s.) за участю 349 пацієнтів, які страждали на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, 78, 55, 46% пацієнтів залишилися одужаними від 40, 20, 10 мг пантопразолу відповідно. Пантопразол 40 мг був найефективнішим режимом лікування та стабільним у підтримці загоснення ерозивного езофагіту з добрим профілем безпеки та переносимості (Richter JE et al; 2004).

Синдром Золлінгера-Еллісона

Було проведено дослідження за участю 34 пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона та ідіопатичною гіперсекрецією пантопразолу 40 або 80 мг двічі на день протягом 36 місяців. Підтримуюча пероральна терапія пантопразолом до 3 років у дозах 40-120 мг двічі на день була ефективною та добре переносилася пацієнтами із синдромом Золлінгера-Еллісона та іншими гіперсекреторними станами. (Metz DC et al, 2006).

В іншому дослідженні, проведеному з початковою дозою пантопразолу 40 мг у 35 пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона та ідіопатичною гіперсекрецією, медіана секреції кислоти на тлі терапії через 6 місяців становила <2 мЕкв/год (середнє значення 2,2 мЕкв/год; діапазон 0-10,5 мЕкв/год) при дозі 40 мг двічі на день для 24 пацієнтів, 80 мг двічі на день для семи пацієнтів та 120 мг двічі на день для двох суб'єктів. Підтримуюча пероральна терапія пантопразолом у дозі 80-240 мг/добу, розподілена на кілька прийомів, була ефективною та загалом добре переносилася пацієнтами із синдромом Золлінгера-Еллісона та ідіопатичною гіперсекрецією (Metz DC et al, 2003).

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки

Було проведено дослідження за участю 104 пацієнтів із шлунково-кишковими ураженнями, які приймали пантопразол у дозі 40 мг один раз на день протягом 12 тижнів. Через 12 тижнів частка пацієнтів у ремісії становила 82% (95% довірчий інтервал 70% - 94% для пантопразолу). Пантопразол 40 мг один раз на день добре переносився та є ефективним. (Bianchi Porro G et al, 2000).

В іншому дослідженні, проведеному з пантопразолом 20 та 40 мг у 221 пацієнта, який страждав на ерозивний езофагіт протягом 8 тижнів, загоснення становило в середньому 61% та 64% для пантопразолу 20 мг та пантопразолу 40 мг відповідно через 4 тижні та 79% та 83% через 8 тижнів ($P < 0,05$, різниця між групами в обох точках). Симптоми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби були повністю усунені у 68% та 65% пацієнтів у групах пантопразолу 20 мг та 40 мг після завершення дослідження. (Kovacs TO et al, 2002).

Докази ефективності пантопразолу

Рефлюкс-езофагіт (ГЕРХ):

Автор провів дослідження ефективності пантопразолу (sanpraz, «SanFarma», Індія) при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ). 53 пацієнти з ГЕРХ, включаючи 20 – з рефлюкс-езофагітом, отримували пантопразол у дозі 40 мг на добу протягом 28 днів. До 7-го дня лікування печія зникла у 63,3%, регургітація – у 65% пацієнтів, які спочатку відчували ці симптоми. На 14-й день лікування печія зникла у 83,7%, регургітація – у 90%. Ендоскопічна ремісія на 28-й день лікування була досягнута у 85% пацієнтів з рефлюкс-езофагітом. Зникнення симптомів супроводжувалося значним покращенням самопочуття та якості життя

пацієнтів. Лікування стандартною дозою пантопразолу було неефективним у 16,3% пацієнтів. Причинами збереження печії у 4,1% випадків були індивідуальні особливості фармакокінетики препарату, у 12,2% – нерефлюксні механізми симптомів на тлі психічного стану (Бордін Д.С. та ін., 2010).

Пантопразол – це новий інгібітор протонної помпи з потужною антисекреторною активністю, чітко визначеною фармакокінетикою та профілем безпеки. Метою цього сліпого рандомізованого клінічного дослідження було порівняння ефективності пантопразолу (ПАН) 40 мг/день та омепразолу (ОМЕ) 20 мг/день у пацієнтів з ГЕРХ I та II ступеня (класифікація Саварі-Міллера). Загалом було включено 120 пацієнтів (ПАН = 60 та ОМЕ = 60). В аналізі за протоколом/за протоколом показники одужання через 4 тижні становили 76,3% ПАН та 71,2% ОМЕ (нс), а через 8 тижнів – 94,7% ПАН та 92,9% ОМЕ (нс). В аналізі «наміру лікування» показники одужання через 4 тижні становили 75% ПАН та 70% ОМЕ (нс), а через 8 тижнів – 90% ПАН та 86,6% ОМЕ (нс). Як пантопразол, так і омепразол добре переносилися без серйозних побічних ефектів, пов'язаних з препаратом. Пантопразол 40 мг/день виявився безпечним та ефективним засобом, порівняним з омепразолом 20 мг/день, при короткостроковому лікуванні рефлюкс-езофагіту (I та II ступеня) (Vcev A et al, 1999).

Для покращення ефектів інгібіторів протонної помпи були розроблені фармакологічні модифікації, такі як використання молекул енантіомерів (наприклад, S-омепразол, S-пантопразол або декслансопразол), або додавання NaHCO_3 (для негайного вивільнення) або магнію (з нижчою абсорбцією для більш тривалого ефекту). Метою цього дослідження була оцінка ефективності, безпеки та переносимості пантопразолу 40 мг один раз на день протягом 4 тижнів для полегшення симптомів рефлюксу у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Було розроблено відкрите, проспективне, багатоцентрове дослідження IV фази. Пацієнтам призначали пантопразол магнію 40 мг перорально один раз на день протягом 28 ± 2 днів. У всіх пацієнтів в анамнезі була стійка або рецидивуюча печія та/або кислотна регургітація протягом щонайменше 3 місяців. Для аналізу були враховані дані про ефективність та переносимість, отримані від пацієнтів, які пройшли щонайменше 4 тижні лікування пантопразолом магнію. Облік вихідних характеристик та демографічних показників інтенсивності симптомів ГЕРХ було проведено шляхом аналізу групи з 4343 пацієнтів, які відповідали всім критеріям включення; 54% становили жінки ($n=2345$) та 46% ($n=1998$) чоловіки, із середнім віком $36,2 \pm 7,5$ років. Тяжкість симптомів, оцінена лікарем за 4-бальною шкалою Лікєрта, зменшилася щонайменше на 80% від вихідної інтенсивності після лікування у популяції за протоколом. У випадку популяції, яка мала намір лікувати, покращення інтенсивності симптомів становило 73%. Кількість пацієнтів, у яких виникли будь-які побічні ефекти, становила 175/5027 (3,48%) (Remes-Troche JM et al, 2014).

На сьогоднішній день безпека та переносимість інгібіторів протонної помпи (ІПП) були продемонстровані в дослідженнях тривалістю до 10 років. Щоб повідомити про переносимість, безпеку та ефективність безперервного лікування пантопразолом протягом 15 років у пацієнтів з тяжкою кислотно-пептичною хворобою, було проведено звіт про переносимість, безпеку та ефективність безперервного лікування пантопразолом протягом 15 років. Після загоєння ендоскопічно підтвердженої виразки шлунка або рефлюкс-езофагіту протягом 4-12 тижнів лікування пантопразолом (40-80 мг/день) дорослі пацієнти отримували відкрите підтримуюче лікування пантопразолом (40-160 мг/день) протягом 15 років в одноцентровому комбінованому дослідженні (10-річне початкове дослідження; 5-річне продовжене дослідження). Оцінку безпеки проводили за допомогою ендоскопії, клінічного обстеження, клінічних лабораторних досліджень, визначення сироваткового гастрину, гістології слизової оболонки шлунка та кількісного визначення ендокринних клітин слизової оболонки. Набір пацієнтів, що досліджувалися щодо безпеки, складався з 142 пацієнтів. Через 12 тижнів рівень загоєння становив 95,8%. Під час тривалого лікування середній рівень гастрину натщесерце підвищувався від початкового до помірного рівня протягом усього дослідження. Середня щільність ентерохромафін-подібних клітин показала помірне початкове збільшення протягом перших 3 років, залишаючись стабільною надалі. Ці зміни не були пов'язані з будь-якими клінічно значущими змінами слизової оболонки шлунка. У пацієнтів з успішною ерадикацією *Helicobacter pylori* спостерігалася довготривала регресія антрального

та корпусного гастриту під час продовження лікування пантопразолом. Щоденна підтримуюча терапія пантопразолом протягом до 15 років при тяжкому кислотно-пептичному захворюванні є ефективною та добре переноситься, без виявлених проблем із безпекою. Найдовше дослідження на сьогоднішній день, ці дані надають обнадійливі докази довгострокової безпеки пантопразолу (Brunner G et al, 2012).

Порівняти безпеку та ефективність пантопразолу та ранітидину в підтримці загоєння ерозивного езофагіту. Пацієнти з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (349) з ендоскопічно підтвердженим загоєнням ерозивного езофагіту (0 або 1 ступеня) були випадковим чином розподілені на групи, що отримували пантопразол (10, 20 або 40 мг/4 рази на день) або ранітидин (150 мг/2 рази на день). Статус ерозивного езофагіту оцінювали ендоскопічно через 1, 3, 6 та 12 місяців або при появі симптомів рецидиву (рецидив = повторна поява ерозивного езофагіту 2 ступеня протягом 12 місяців). Також оцінювали дні без симптомів. Пантопразол 20 та 40 мг був значно ефективнішим, ніж ранітидин, у підтримці загоєння незалежно від початкового ступеня ерозивного езофагіту. Відповідь на лікування була дозозалежною. Через 12 місяців 78, 55, 46 та 21% пацієнтів залишалися одужаними (пантопразол 40, 20, 10 мг та ранітидин). Пантопразол 40 мг забезпечував значно більше днів без симптомів (83%), ніж ранітидин (58%). Кількість днів/ночей без печії була значно вищою при застосуванні пантопразолу 40 мг (92 та 93%), ніж ранітидину (73 та 77%). Найчастіша причина припинення лікування, незадовільна ефективність, найчастіше спостерігалася при застосуванні ранітидину ($P < 0,001$). Терапія пантопразолом один раз на день запобігала рецидиву загоєного ерозивного езофагіту ефективніше, ніж ранітидин, та з меншою кількістю днів печії. Відповідь на пантопразол була дозозалежною. Пантопразол 40 мг був найефективнішим режимом та послідовним у підтримці загоєння ерозивного езофагіту з добрим профілем безпеки та переносимості (Richter JE et al; 2004).

Метою цього дослідження було оцінити здатність пантопразолу підтримувати пригнічення шлункової кислотності у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, яких перевели з перорального (перорально) на внутрішньовенне (в/в) введення лікарської форми. Загалом 65 пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою отримували 40 або 20 мг пантопразолу перорально щодня протягом 10 днів, потім перевели на відповідну дозу пантопразолу внутрішньовенно або на плацебо протягом 7 днів. Вироблення кислоти (базальне та максимальне) вимірювали в кінці періоду перорального лікування та в перший та останній дні внутрішньовенної терапії. В аналізі первинної ефективності значення вироблення кислоти в кінці перорального лікування пантопразолом порівнювали з показниками в кінці внутрішньовенного лікування. Безпеку контролювали за допомогою періодичних вимірювань життєво важливих показників, клінічних лабораторних обстежень, офтальмологічних обстежень, електрокардіограм та повідомлень про побічні ефекти. Дані перевіряли за допомогою коваріаційного аналізу та за допомогою знакового рангового та t-критеріїв Вілкоксона. Максимальне виділення кислоти (середнє значення +/- стандартне відхилення) у групі пантопразолу 40 мг та 20 мг після перорального лікування становило 6,5 +/- 5,6 мЕкв/год та 14,5 +/- 15,5 мЕкв/год відповідно; тоді як наприкінці періоду внутрішньовенного лікування значення становили 6,6 +/- 6,3 мЕкв/год та 11,1 +/- 10,2 мЕкв/год відповідно. У пацієнтів, які отримували плацебо внутрішньовенно, виділення кислоти значно ($p < 0,05$) збільшилося до 29,2 +/- 13,0 мЕкв/год до 7-го дня. Як пероральна, так і внутрішньовенна лікарські форми пантопразолу мали подібні сприятливі профілі безпеки та переносимості. Пероральна та внутрішньовенна форми пантопразолу (40 та 20 мг) еквівалентні за своєю здатністю пригнічувати виділення шлункової кислоти. Внутрішньовенна форма. Форма пантопразолу пропонує альтернативу для пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, які не можуть приймати препарат перорально (Metz DC et al, 2000).

Пантопразол – це новий інгібітор протонної помпи з потужною антисекреторною активністю, чітко визначеною фармакокінетикою та профілем безпеки. Метою цього сліпого рандомізованого клінічного дослідження було порівняти ефективність пантопразолу (ПАН) 40 мг/день та омепразолу (ОМЕ) 20 мг/день у пацієнтів з ГЕРХ I та II ступеня (класифікація Саварі-Міллера). Загалом було включено 120 пацієнтів (ПАН = 60 та ОМЕ = 60). В аналізі за протоколом/індексом частота одужання через 4 тижні становила 76,3% ПАН та 71,2% ОМЕ

(нс), а через 8 тижнів – 94,7% ПАН та 92,9% ОМЕ (нс). В аналізі наміру лікування (ITL) частота одужання через 4 тижні становила 75% ПАН та 70% ОМЕ (нс), а через 8 тижнів – 90% ПАН та 86,6% ОМЕ (нс). Як пантопразол, так і омепразол добре переносилися без серйозних побічних ефектів, пов'язаних з препаратом. Пантопразол 40 мг/день виявився безпечним та ефективним засобом, порівнянним з омепразолом 20 мг/день при короткостроковому лікуванні рефлюкс-езофагіту (I та II ступеня) (Vcev A ET AL, 1999).

Синдром Золлінгера-Еллісона

Синдром Золлінгера-Еллісона та ідіопатична гіперсекреція – це шлунково-кишкові гіперсекреторні стани, що потребують тривалого підтримуючого лікування. Дані щодо безпеки та ефективності короткострокового (6-місячного) лікування синдрому Золлінгера-Еллісона та ідіопатичної гіперсекреції пероральним пантопразолом були опубліковані раніше. Це дослідження продовжує початкові спостереження до 3 років. Первинною кінцевою точкою ефективності для цього звіту був контроль секреції шлункової кислоти в останню годину перед наступною дозою перорального пантопразолу (вироблення кислоти <10 ммоль/год; <5 ммоль/год у пацієнтів, які перенесли попередню операцію зі зниження кислотності). Титрування дози було дозволено до максимуму 240 мг за 24 години. Двадцять чотири учасники завершили дослідження. Вироблення кислоти у 28 з 34 учасників контролювалося при початковому включенні. Середня швидкість вироблення кислоти становила <10 ммоль/год протягом 36 місяців лікування для 90-100% пацієнтів. Більшість пацієнтів контролювали за допомогою пантопразолу двічі на день, дози пантопразолу 40 або 80 мг через 36 місяців (вироблення кислоти контролювалося у 24 з 24 пацієнтів). Пантопразол загалом добре переносився, повідомлялося про мінімальні побічні ефекти. Підтримуюча пероральна терапія пантопразолом до 3 років у дозах 40-120 мг двічі на день була ефективною та добре переносилася пацієнтами із синдромом Золлінгера-Еллісона та іншими гіперсекреторними станами (Metz DC et al, 2006).

Підтримуюча терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) ефективна при станах гіперсекреції шлункової кислоти, хоча дані щодо пантопразолу обмежені. Метою цього дослідження було оцінити безпеку та ефективність довготривалого перорального застосування пантопразолу у осіб з гіперсекрецією. У всіх учасників був синдром Золлінгера-Еллісона або ідіопатична гіперсекреція. Базовий рівень кислотності вимірювався за наявності попередньої підтримуючої антисекреторної терапії перед застосуванням пантопразолу. Початкова доза у більшості випадків становила 40 мг двічі на день, і дозу коригували для документування контролю протягом перших 2 тижнів терапії. Максимально допустима доза становила 240 мг на день. Кислотність вимірювалася на 28-й день, а потім щоквартально, починаючи з 3-го місяця. Первинною кінцевою точкою ефективності був документований контроль кислотної секреції через 6 місяців, тобто кислотність за останню годину перед наступною дозою терапії <10 мЕкв/год (<5 мЕкв/год у пацієнтів з попередньою операцією зі зниження кислотності). Загалом у 26 учасників дослідження спостерігався синдром Золлінгера-Еллісона (у шести – синдром множинної ендокринної неоплазії 1 типу), а у дев'яти – ідіопатична гіперсекреція. Терапія перед включенням до дослідження включала омепразол у 27 учасників та лансопразол у восьми, і у 82,4% учасників спостерігався контроль кислотності на попередніх схемах лікування. Завдяки титруванню дози зі збільшенням, виділення кислоти контролювалося у всіх учасників до 10-го дня та у всіх, крім двох (6%), через 6 місяців. Медіана кислотної секреції під час терапії через 6 місяців становила <2 мЕкв/год (середнє значення 2,2 мЕкв/год; діапазон 0-10,5 мЕкв/год) у дозі 40 мг двічі на день для 24 учасників, 80 мг двічі на день для семи учасників та 120 мг двічі на день для двох учасників. Протягом дослідження п'ятьом учасникам знадобилися дози 240 мг на день. Пантопразол загалом добре переносився. Жодного випадку передньої ішемічної нейропатії зорового нерва не було виявлено. П'ятеро учасників дослідження померли під час спостереження, всі через події, не пов'язані з досліджуванним препаратом. Підтримуюча пероральна терапія пантопразолом у дозі 80-240 мг/день, розподілена на кілька прийомів, була ефективною та загалом добре переносилася пацієнтами із синдромом Золлінгера-Еллісона та ідіопатичною гіперсекрецією (Metz DC et al, 2003).

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки

Ефективний контроль симптомів є основною проблемою більшості пацієнтів, які страждають на печію. Для порівняння безпеки та ефективності пантопразолу, плацебо та антагоніста H₂-рецепторів нізатидину у полегшенні симптомів у пацієнтів з ерозивним езофагітом були об'єднані дані двох рандомізованих подвійних сліпих досліджень. Пацієнти отримували пантопразол 10, 20 або 40 мг, або плацебо щодня (дослідження 1, n = 603), або пантопразол 20 або 40 мг щодня, або 150 мг нізатидину двічі на день (дослідження 2, n = 243) протягом 4 або 8 тижнів. Ендоскопію проводили на початку дослідження, на 4-му та 8-му тижні. Стійка відсутність симптомів визначалася як перший день, коли пацієнт не повідомляв про жодні симптоми в цей день або в будь-який наступний день дослідження. Значно вищий відсоток ($P < 0,05$) пацієнтів, які отримували пантопразол, повідомив про зникнення всіх симптомів до 8-го тижня. Денна печія, нічна печія та відрижка значно краще контролювалися пантопразолом (з дозовою залежністю у більшості часових точок). Відсутність симптомів була потужним предиктором загоєння; наявність симптомів погано корелювала. Пантопразол є ефективнішим, ніж плацебо або нізатидин, для контролю печії та кислотної відрижки у пацієнтів з ерозивним езофагітом. Полегшення симптомів ГЕРХ є високим предиктором загоєння ерозивного езофагіту через 4 та 8 тижнів (Vochenek WJ et al, 2004).

Пантопразол – це інгібітор протонної помпи, схвалений для лікування ерозивного езофагіту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Порівняти ефективність та безпеку пантопразолу та нізатидину для лікування симптоматичної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ендоскопічно підтвердженого ерозивного езофагіту (ступінь > або = 2). Було проведено багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, активно контрольоване дослідження (221 пацієнт) для порівняння прийому 20 та 40 мг пантопразолу щодня з прийомом 150 мг нізатидину двічі на день (максимум 8 тижнів). Первинною кінцевою точкою було ендоскопічне загоєння ерозивного езофагіту (ступінь 1 або 0). Вторинною кінцевою точкою було симптоматичне покращення. Середній показник одужання становив 61%, 64% та 22% для пантопразолу 20 мг, пантопразолу 40 мг та нізатидину 150 мг відповідно через 4 тижні, та 79%, 83% та 41% через 8 тижнів ($P < 0,05$, різниця між групами в обох точках). Починаючи з 1-го дня оцінки симптомів, значно менше пацієнтів, які отримували пантопразол, повідомляли про нічну печію та зригування порівняно з пацієнтами, які отримували нізатидин. Симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби були повністю усунені у 68% та 65% пацієнтів у групах пантопразолу 20 мг та 40 мг та у 28% пацієнтів у групі нізатидину після завершення дослідження. Різниця між кожною групою пантопразолу та групою нізатидину була значною ($P < 0,05$). Пантопразол у разових добових дозах 20 мг та 40 мг протягом до 8 тижнів забезпечує швидше полегшення симптомів та краще загоєння ерозивного езофагіту, ніж нізатидин 150 мг двічі на день, і добре переноситься (Kovacs TO et al, 2002).

Пантопразол – третій інгібітор протонної помпи, що став доступним. На момент початку цього дослідження було мало даних про його тривале застосування. Нашою метою було дослідити цей аспект, і, оскільки потужні інгібітори секреції кислоти можуть спричинити гіпергастринемію, а у експериментальних тварин – гіперплазію ентерохромафінних клітин, ми також контролювали рівень гастрину в сироватці крові та гістологію ендокринних клітин. Сто п'ятдесят пацієнтів, резистентних до антагоністів H₂-рецепторів, з агресивним перебігом захворювання або ускладненнями, були включені до 5-річної програми лікування. Автор проводив серійну ендоскопію, перевіряв наявність побічних ефектів та лабораторні показники. Автор також контролював рівень гастрину в сироватці крові, гістологію ендокринних клітин шлунка, а також гастрит антрального та корпусного відділів шлунка. У цьому звіті представлені результати лікування тривалістю до 3 років. Кумулятивне загоєння при застосуванні 40-80 мг пантопразолу становило 82% через 4 тижні та 92% через 12 тижнів. Більшість пацієнтів втратили симптоми протягом 4 тижнів. Ремісія при підтримуючому лікуванні 40 мг (n = 111) становила 85% через 12 місяців та 78% через 24 місяці. Лікування було безпечним; лише у чотирьох пацієнтів спостерігалися побічні ефекти, однозначно пов'язані з пантопразолом. Підвищення рівня гастрину було помірним, і суттєвих змін в ендокринних клітинах шлунка не спостерігалось. Кількість ентерохромафін-подібних клітин мала тенденцію до зменшення. Пантопразол є ефективним, безпечним і, здається, не

пов'язаний зі значним підвищенням рівня гастрину в сироватці крові або змінами в ендокринних клітинах шлунка (Bardhan KD et al, 2001).

Оцінити ефективність пантопразолу в профілактиці уражень шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, які отримують безперервне, тривале лікування нестероїдними протизапальними препаратами. Це було проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, незбалансоване, плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами. Амбулаторні пацієнти (n = 104, віковий діапазон 22-80 років, середній вік 59,5 років) з ревматоїдним артритом або остеоартритом, які потребують хронічного прийому НПЗП (принаймні за 8 тижнів до початку дослідження), були рандомізовані та зараховані до групи, яка отримувала 40 мг пантопразолу (n = 70) або плацебо (n = 34) один раз на день протягом 12 тижнів. У пацієнтів були ендоскопічно підтверджені ураження шлунка та дванадцятипалої кишки 0, 1 або 2 ступеня (класифікація Ланца, ступінь 0: нормальна або гіперемована слизова оболонка; ступінь 1: ерозії 1-3, підслизові кровотечі або петехії, ступінь 2: ерозії 4-10, підслизові кровотечі або петехії). Клінічні та ендоскопічні оцінки проводилися на початку дослідження, через 4 та 12 тижнів. Первинною кінцевою точкою дослідження була частота виникнення виразок шлунка або дванадцятипалої кишки після 4 та 12 тижнів лікування. Були обстежені пацієнти (n=95): 65 у групі пантопразолу та 30 у групі плацебо. Якщо врахувати всіх пацієнтів (ті, хто мав бал за шкалою Ланца 0, 1, 2 на початку дослідження), загальна частка пацієнтів у ремісії становила 82% та 77% через 4 тижні, та 72% та 59% через 12 тижнів у групах пантопразолу та плацебо відповідно (аналіз кумулятивної виживаності за Капланом-Мейером). Різниця між групами лікування була ще більш помітною, коли враховувалися лише пацієнти з нормальною слизовою оболонкою на початку дослідження (0 балів). Через 12 тижнів частка пацієнтів у ремісії становила 82% (95% довірчий інтервал 70% - 94%) у групі пантопразолу та 55% (95% довірчий інтервал 33% - 77%) у групі плацебо, p = 0,036. Побічні ефекти були зареєстровані у 4% та 6% пацієнтів у групах пантопразолу та плацебо відповідно. Пантопразол 40 мг один раз на день добре переносився та є ефективнішим, ніж плацебо, у профілактиці виразкової хвороби у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, які потребують безперервного тривалого лікування НПЗП (Bianchi Porro G et al, 2000).

Дослідити ефективність та безпеку внутрішньовенно-перорального режиму з використанням інгібітора протонної помпи шлунка пантопразолу. Амбулаторні пацієнти з ендоскопічно діагностованою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою середнього або важкого ступеня (ГЕРХ II та III стадії відповідно, класифікація Саварі-Міллера) були набрані з десяти лікарень або приватних центрів практики та включені до відкритого дослідження (популяція з наміром лікувати n=110, вік 20-88 років; популяція за протоколом n=98). Пацієнтів лікували 40 мг пантопразолу один раз на день у вигляді внутрішньовенної ін'єкції протягом перших 5-7 послідовних днів, потім у формі таблеток протягом максимум 8 тижнів. Параметрами ефективності були повне загоєння уражень, оцінене ендоскопічно через 4 та 8 тижні, та полегшення симптомів, оцінене через 2 та 4 тижні. Повне загоєння було досягнуто у 85/98 (87%) та 93/98 (95%) пацієнтів, які брали участь за протоколом, через 4 та 8 тижнів відповідно. Відповідні результати для популяції пацієнтів, які отримували лікування, становили 85/110 (77%) та 93/110 (85%) відповідно. Після 2 тижнів лікування печія, кислотне відригування та біль при ковтанні зникли у 97%, 98% та 100% пацієнтів, які отримували лікування за протоколом, відповідно. Швидше загоєння спостерігалось у некурців, осіб, інфікованих *Helicobacter pylori*, та осіб з початковою стадією ГЕРХ II. Фази внутрішньовенного та перорального введення добре переносилися. Пантопразол (40 мг), що застосовувався у вигляді внутрішньовенно-перорального режиму пацієнтам з ГЕРХ, призвів до швидкого зникнення симптомів та високих показників загоєння. Для пацієнтів, які тимчасово не могли приймати пероральні препарати, цей режим пропонує безпечне та надійне пригнічення шлункової кислоти та дозволяє перемикатися між пероральним та внутрішньовенним введенням без необхідності корекції дози (Wurzer H et al, 1999).

Пантопразол – це похідна бензімідазолу, яка селективно пригнічує протонний насос H⁺.K⁺-АТФазу, необхідну для останнього етапу секреції шлункової кислоти. Метою дослідження було дослідити переносимість та профілактичний ефект пантопразолу 40 мг один раз на день щодо рецидиву у пацієнтів, у яких рефлюкс-езофагіт був вилікуваний. Безпека пантопразолу

40 мг один раз на день була оцінена у відкритому 1-річному дослідженні за участю 222 пацієнтів, у яких рефлюкс-езофагіт був вилікуваний омепразолом або пантопразолом. Рецидив визначався як ендоскопічно підтверджений рефлюкс-езофагіт (принаймні I ступеня) з проведенням ендоскопії пацієнтам, які мали специфічні для захворювання симптоми протягом 3 днів поспіль. Аналіз виживання за Капланом-Мейєром через 6 та 12 місяців показав оціночні показники невдалого лікування 2% та 6% для підтверджених рецидивів (за протоколом) та 9% та 30% для групи найгіршого випадку (усі вибуття з лікування вважалися невдалими). Єдиним зрушенням у лабораторних показниках у популяції було подвоєння медіанного рівня гастрину в сироватці крові протягом перших 6 місяців; після цього він стабілізувався. У п'ятдесяти чотирьох (24%) пацієнтів спостерігалися побічні ефекти; 15 з них вибули з участі в дослідженні. Серйозні побічні ефекти були зареєстровані у 12 пацієнтів. Пантопразол, здається, є високоефективним і має хороший профіль безпеки для довготривалої профілактики рефлюкс-езофагіту (Mossner J et al, 1997).

У рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні, проведеному за участю 249 пацієнтів з гострим симптоматичним рефлюкс-езофагітом II та III ступеня (класифікація Саварі-Міллера), автор порівняв ефективність та безпеку пантопразолу, нещодавно розробленого інгібітора протонної помпи, що приймається в дозі 40 мг один раз на день, зі стандартною дозою антагоніста H₂-рецепторів ранітидину (150 мг двічі на день). Повне одужання було досягнуто після 4 та 8 тижнів терапії (відповідно до протоколу) у 69% та 82% (пантопразол) та 57% та 67% (ранітидин) відповідно (p = 0,054 через 4 тижні та p < 0,01 через 8 тижнів). Переважні симптоми гастроезофагеального рефлюксу, тобто печія та відрижка кислотою, були ефективніше зменшені у пацієнтів, які отримували пантопразол, ніж у пацієнтів, які отримували ранітидин. Частота побічних ефектів була низькою та не відрізнялася між двома групами лікування. Ми робимо висновок, що пантопразол перевершує ранітидин у гострому лікуванні рефлюкс-езофагіту (Кооп Н et al; 1995).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні дані.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобігання
Гіперчутливість	Пантопразол протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до активної речовини, заміщених бензімідазолів або до будь-якої з допоміжних речовин.	Пацієнту не слід призначати пантопразол, якщо у нього алергія (гіперчутливість) на пантопразол або будь-який інший інгредієнт таблеток пантопразолу натрію, або на ліки, що містять інші інгібітори протонної помпи.
Серйозне порушення печінки/клітин печінки	Пантопразол може нечасто призводити до підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, γ-ГТ) та білірубину. Також спричиняє руйнування гепатоцитів, жовтяницю та гепатоцелюлярну недостатність.	Слід повідомити лікаря, якщо у пацієнта є будь-які серйозні проблеми з печінкою або якщо у нього були проблеми з печінкою в минулому. Лікар частіше перевірятиме рівень печінкових ферментів. У разі підвищення рівня печінкових ферментів лікування слід припинити.
Бактеріальні шлунково-кишкові інфекції	Пантопразол, як і інші інгібітори протонної помпи, може збільшувати кількість бактерій, які зазвичай присутні у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Лікування пантопразолом	Слід звернутися до лікаря, якщо помічено симптоми інфекцій травної системи.

	може дещо збільшити ризик шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями, як Salmonella та Campylobacter, або C. Difficile.	
Низький рівень магнію в крові (гіпомагніємія)	У пацієнтів, які отримували інгібітори протонної помпи (ІПП), такі як пантопразол, протягом щонайменше трьох місяців, а в більшості випадків – протягом року, повідомлялося про випадки тяжкої гіпомагніємії. Серйозні прояви гіпомагніємії, такі як втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія, можуть виникати, але вони можуть починатися непомітно та залишатися непоміченими.	У більшості пацієнтів, що постраждали, гіпомагніємія покращилася після заміщення магнію та припинення прийому ІПП. Пацієнтам, які очікують тривалого лікування або приймають ІПП з дигоксином чи препаратами, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, діуретики), лікар повинен розглянути питання про вимірювання рівня магнію перед початком лікування ІПП та періодично під час лікування.
Переломи кісток	Інгібітори протонної помпи, особливо якщо їх застосовувати у високих дозах та протягом тривалого часу (>1 року), можуть незначно збільшити ризик переломів стегна, зап'ястя та хребта, переважно у людей похилого віку або за наявності інших визнаних факторів ризику.	Пацієнти з ризиком остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до чинних клінічних рекомендацій, а також повинні отримувати достатнє споживання вітаміну D та кальцію.
Одночасне застосування з атазанавіром	Одночасне застосування атазанавіру та інших препаратів від ВІЛ, абсорбція яких залежить від рН, з інгібіторами протонної помпи може призвести до суттєвого зниження біодоступності цих препаратів від ВІЛ та вплинути на їх ефективність.	Одночасне застосування інгібіторів протонної помпи з атазанавіром не рекомендується. Слід повідомити лікаря, якщо ви приймаєте ці супутні препарати. Якщо необхідне поєднання інгібітора протонної помпи з атазанавіром, потрібне ретельне клінічне спостереження (наприклад, вимірювання вірусного навантаження) у поєднанні зі збільшенням доз атазанавіру до 400 мг із застосуванням 100 мг ритонавіру. Не слід перевищувати дозу пантопразолу 20 мг на добу.
Одночасне застосування з кумариновими антикоагулянтами (фенпрокумом або варфарином)	Згідно з даними, отриманими з постмаркетингового періоду, було зареєстровано кілька окремих випадків змін міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) під час одночасного лікування пантопразолом та кумариновими антикоагулянтами варфарином та фенпрокумом,	Слід повідомити лікаря, якщо приймаєте ці ліки. Пацієнтам, які лікуються кумариновими антикоагулянтами (наприклад, фенпрокумом або варфарином), рекомендується моніторинг протромбінового часу/МІЖН після початку, припинення або під час нерегулярного застосування пантопразолу.

	які впливають на згущення або розрідження крові.	
Хронічне лікування ІПП (інгібіторами протонної помпи) знижує абсорбцію вітаміну В12 (ціанокобаламіну)	У пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона та іншими патологічними гіперсекреторними станами, що потребують тривалого лікування, пантопразол, як і всі препарати, що блокують кислотність, може знижувати абсорбцію вітаміну В12 (ціанокобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це слід враховувати пацієнтам зі зниженими запасами вітаміну В12 в організмі або факторами ризику зниження абсорбції вітаміну В12 при тривалій терапії, або якщо спостерігаються відповідні клінічні симптоми.	Повідомте лікаря, якщо ви вже приймаєте добавки вітаміну В12. Якщо спостерігаються побічні ефекти, слід звернутися до лікаря.
Порушення зору	Рідкісні побічні ефекти пантопразолу включають порушення зору, такі як затуманений зір.	Якщо спостерігаються побічні ефекти, слід звернутися до свого лікаря.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Взаємодія з дигоксином	Дигоксин або інші препарати можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, діуретики). Тому у пацієнтів, які потребують тривалої терапії, або у пацієнтів, які одночасно отримують інгібітори протонної помпи (ІПП) з цими препаратами, рівень магнію слід визначати перед початком лікування ІПП та періодично під час лікування.
Взаємодія метотрексатом	3 Повідомлялося, що одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та інгібіторів протонної помпи підвищує рівень метотрексату у деяких пацієнтів. Тому в умовах, де застосовуються високі дози метотрексату, наприклад, при раку та псоріазі, може знадобитися розглянути питання про тимчасове припинення прийому пантопразолу.
Наявні ознаки тривоги	За наявності тривожних ознак (у разі значної втрати ваги, періодичного блювання, дисфагії, блювання з кров'ю, анемії та мелени), а також за підозри на виразку шлунка слід виключити наявність злоякісного новоутворення, оскільки лікування пантопразолом може маскувати симптоми та відтермінувати постановку діагнозу. Якщо симптоми зберігаються при подальшому адекватному лікуванні, потрібне додаткове обстеження.

Відсутня інформація

Відсутня інформація	Що відомо
Застосування у дітей	Пантопразол показаний дітям віком від 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки та ефективності препарату в цій віковій категорії обмежені.
Прийом під час	Досвід застосування лікарського засобу вагітним жінкам

вагітності	обмежений. Потенційний ризик для людини невідомий. Пантопразол не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків гострої необхідності.
Застосування під час лактації	Повідомлялося про виділення у грудне молоко. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікарського засобу приймає лікар з урахуванням користі годування груддю для немовляти та користі лікування для матері.
Застосування при нирковій недостатності	Пацієнтам з порушенням функції нирок та печінки не потрібна корекція дози. Пацієнтам з порушенням функції нирок не слід використовувати Панум для ерадикації <i>H. pylori</i> у комбінованій терапії, оскільки наразі немає даних про ефективність та безпеку такої комбінації.
Застосування при печінковій недостатності	Пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю не слід перевищувати добову дозу 20 мг (1 таблетка Пануму 20 мг). Пацієнтам з помірною та тяжкою печінковою недостатністю не слід використовувати Панум для ерадикації <i>H. pylori</i> у комбінованій терапії, оскільки наразі немає даних про ефективність та безпеку такої комбінації.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)

Не застосовно.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Відсутній новий план розвитку.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно