

## **Состав**

*действующее вещество:* пантопразол;

1 гастрорезистентна таблетка содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), кросповидон (тип А), кросповидон (тип Б) натрия карбонат безводный, сорбит (Е 420), кальция стеарат, гипромеллоза, повидон, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е172), пропиленгликоль, метакрилатного сополимера дисперсия, натрия лаурилсульфат, полисорбат 80, тальк, макрогол 6000.

## **Лекарственная форма**

Таблетки гастрорезистентни.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки светлого желто-коричневого цвета, овальные, немного двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы протонной помпы. Код АТХ А02В С02.

## **Фармакодинамика**

Пантопразол является замещенным бензимидазола, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое влияние на протонную помпу париетальных клеток.

Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде, а именно - в париетальных клетках, где ингибирует фермент Н<sup>+</sup> - К<sup>+</sup> - АТФ-азы, то есть блокирует конечный этап выработки соляной кислоты в желудке. Ингибирование зависит от дозы и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты.

Лечение пантопразолом, как и другими ингибиторами протонной помпы (ИПП) и ингибиторами Н<sub>2</sub>-рецепторов, снижает кислотность в желудке и таким образом увеличивает секрецию гастрина пропорционально уменьшению кислотности. Увеличение секреции гастрина является обратимым. Поскольку пантопразол связывает фермент дистально по отношению к клеточному рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолином, гистамином, гастрином). Эффективность препарата

одинакова при пероральном применении или внутривенном введении.

При применении пантопразола увеличивается уровень гастрина натощак. При непродолжительном применении они в большинстве случаев не превышают верхней границы нормы. При длительном лечении уровня гастрина в большинстве случаев растут вдвое. Чрезмерное их увеличение возникает лишь в редких случаях. Как следствие, в небольшом количестве случаев при длительном лечении наблюдается слабое или умеренное увеличение количества энтерохромафиноподобных клеток (ECL-клеток) желудка (аденоматоидная гиперплазия). Тем не менее, согласно проведенным на данный момент исследованиями, образование клеток-предшественников нейроэндокринных опухолей желудка, которые были обнаружены в экспериментах с животными, у людей не наблюдалось. Но при длительном (более 1 года) лечении нельзя исключать влияния пантопразола на эндокринные параметры щитовидной железы.

На фоне лечения антисекреторными лекарственными средствами уровень гастрина в сыворотке крови возрастает в ответ на снижение секреции кислоты. Кроме того, из-за снижения кислотности желудка повышается уровень хромогранину А (CgA). Повышенный уровень CgA может влиять на результаты исследований при диагностике нейроэндокринных опухолей. Имеющиеся опубликованные данные свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами протонной помпы следует прекратить в течение периода от 5 дней до 2 недель до измерений уровня CgA. Это позволяет уровню CgA вернуться в диапазон нормальных значений, которые могут быть ошибочно повышенными после лечения ИПП.

## **Фармакокинетика**

*Всасывание.* Пантопразол быстро всасывается, а максимальные концентрации в плазме крови достигается уже после однократного приема дозы 40 мг. В среднем через 2,5 часа после приема достигается максимальная концентрация в сыворотке крови на уровне около 2-3 мкг/мл концентрация остается на постоянном уровне после многократного приема. Фармакокинетические свойства не меняются после однократного или повторного приема. В диапазоне доз от 10 до 80 мг фармакокинетика пантопразола в плазме крови остается линейной как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении. Установлено, что биодоступность таблеток составляет около 77%.

Одновременный прием пищи не влияет на AUC (площадь под кривой «концентрация-время») или максимальную концентрацию в сыворотке крови, а соответственно, и на биодоступность. При одновременном приеме пищи увеличивается только вариативность латентного периода.

*Распределение.* Связывание пантопразола с белками плазмы крови составляет около 98%. Объем распределения - около 0,15 л/кг.

*Метаболизм.* Вещество метаболизируется почти исключительно в печени. Основным метаболическим путем является деметилирование с помощью CYP2C19 с последующей серной конъюгацией; в других метаболических путях принадлежит окисления с помощью CYP3A4.

*Выведение.* Конечный период полувыведения - около 1 часа, а клиренс - 0,1 л/ч/кг. Было отмечено несколько случаев задержки вывода. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонной помпы париетальных клеток период полувыведения не коррелирует с гораздо длиннее продолжительности действия (ингибирование секреции кислоты).

Основная часть метаболитов пантопразола выводится с мочой (около 80%), остальное выводится с калом. Основным метаболитом как в сыворотке крови, так и в моче десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (около 1,5 часа) не намного превышает период полувыведения пантопразола.

#### Характеристика особых групп пациентов

*Медленные метаболизаторы.* Около 3% европейцев имеют низкую функциональную активность фермента CYP2C19; их называют медленными метаболизаторами. В организмах таких лиц метаболизм пантопразола, вероятно, главным образом катализируется ферментом CYP3A4. После приема одной дозы 40 мг пантопразола средняя площадь, ограниченная фармакокинетической кривой «концентрация в плазме - время», была примерно в 6 раз больше в медленных метаболизаторов, чем у лиц, имеющих функционально активный фермент CYP2C19 (быстрые метаболизаторы). Максимальная концентрация в плазме крови выросла примерно на 60%. Эти результаты не влияют на дозировку пантопразола.

Для пациентов с нарушениями функции почек (включая пациентов, находящихся на гемодиализе), не нужно уменьшение дозы. Как и у здоровых людей, период полувыведения пантопразола является коротким. Диализируются лишь очень небольшие количества пантопразола. Несмотря на то, что период полувыведения основного метаболита несколько возрастает (2-3 часа), он быстро выводится и следовательно, не накапливается.

У пациентов с циррозом печени (классы А и В согласно Чайлд-Пью) период полувыведения увеличивается до 7-9 часов и соответственно этому в 5-7 раз увеличивается значение АUC и максимальная концентрация пантопразола в

плазме крови увеличивается на 1,5 по сравнению со здоровыми людьми.

Незначительное увеличение AUC и максимальная концентрация пантопразола в плазме крови у добровольцев пожилого возраста по сравнению с молодыми также не является клинически значимыми.

*Пациенты пожилого возраста.* Незначительное увеличение AUC и C<sub>max</sub> у добровольцев пожилого возраста по сравнению с соответствующими показателями у более молодых добровольцев также не имеет клинического значения.

*Дети.* После однократного приема дозы 20 или 40 мг пантопразола перорально AUC и C<sub>max</sub> у детей в возрасте от 5 до 16 лет находились в пределах соответствующих значений у взрослых. После однократного введения пантопразола в дозе 0,8 или 1,6 мг/кг детям от 2 до 16 лет не было отмечено значимой связи между клиренсом пантопразола и возрасту или массой тела. AUC и объем распределения с данными, полученным при исследованиях на взрослых.

## **Показания**

Взрослые и дети старше 12 лет.

- рефлюкс-эзофагит.

Взрослые.

- эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пациентов с *H. pylori* - ассоциированными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с соответствующими антибиотиками;
- язва двенадцатиперстной кишки;
- язва желудка;
- синдром Золлингера-Эллисона и другие гиперсекреторные патологические состояния.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к пантопразола, производных бензимидазола или к любой другой вещества, входящего в состав препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от pH.* В результате полного и длительного ингибирования секреции соляной кислоты пантопразол может влиять на абсорбцию препаратов, для которых значение pH желудочного сока является важным фактором их биодоступности (например, некоторых противогрибковых препаратов, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол или других препаратов, таких как эрлотиниб).

*Ингибиторы протеазы ВИЧ.* Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного pH, из-за существенного снижения их биодоступности (см. Раздел «Особенности применения»).

В случае, когда совместного применения ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами протонной помпы нельзя избежать, рекомендуется тщательный клинический мониторинг (например, вирусной нагрузки). Не следует превышать суточную дозу пантопразола 20 мг. Может возникнуть необходимость корректировки дозы ингибиторов протеазы ВИЧ.

*Непрямых антикоагулянтов (фенпрокумон и варфарин).*

Совместное применение пантопразола с варфарином или фенпрокумон не влияло на фармакокинетику варфарина, фенпрокумона или МНИ (международный нормализованный индекс). Однако сообщали о повышении МНИ и удлинении протромбинового времени у пациентов, которые совместно применяли ИПП и варфарин или фенпрокумон. Повышение МНИ и удлинение протромбинового времени могут привести к развитию патологического кровотечения и даже летальному исходу. В случае такого совместного применения необходимо проводить мониторинг МНИ и ПВ.

*Метотрексат.* Сообщалось, что одновременное применение высоких доз метотрексата (например, 300 мг) и ингибиторов протонной помпы увеличивает уровни метотрексата в крови у некоторых пациентов. Пациентам, принимающим высокие дозы метотрексата, например, больным раком или псориазом, рекомендуется временно прекратить лечение пантопразолом.

*Исследования других взаимодействий*

Пантопразол в значительной степени метаболизируется в печени через систему ферментов цитохрома P450. Основной путь метаболизма - деметилирования с помощью CYP2C19 и других метаболических путей, в том числе окисления ферментом CYP3A4.

Исследования с лекарственными средствами, которые также метаболизируются с помощью этих путей, такими как карбамазепин, диазепам, глибенкламид,

нифедипин, фенпрокумон и оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол, не выявили клинически значимых взаимодействий.

Нельзя исключать взаимодействие пантопразола с другими препаратами, которые метаболизируются через эту же ферментную систему.

Результаты исследований о возможных взаимодействиях указывают, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, которые метаболизируются с помощью CYP1A2 (таких как кофеин и теofilлин), CYP2C9 (например пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (например метопролол), CYP2E1 (например этанол) или не влияет на р-гликопротеин, который обеспечивает всасывание дигоксина.

Не выявлено взаимодействия с одновременно назначаемыми антацидами.

Проведены специальные исследования взаимодействия пантопразола с определенными антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин) при одновременном применении препаратов. Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не выявлено.

*Лекарственные средства, которые ингибируют или индуцируют CYP2C19.*  
Ингибиторы CYP2C19, такие как флувоксамин, могут увеличивать системное влияние пантопразола. Следует рассмотреть необходимость снижения дозы препарата для пациентов, получающих длительную терапию пантопразолом в высоких дозах, и для пациентов с нарушениями функции печени. Индукторы ферментов, влияющих на CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут снижать плазменные концентрации ИПП, которые метаболизируются через эти ферментные системы.

## **Особенности применения**

### *Пациенты с нарушением функции печени*

При тяжелых нарушениях функции печени во время лечения, особенно при длительном применении, необходим регулярный контроль уровня печеночных ферментов. В случае увеличения уровня печеночных ферментов лечение необходимо прекратить.

### *Совместное применение с НПВС.*

Применение препарата Нольпаза, таблетки гастрорезистентные по 20 мг, для профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВС долгое время, следует ограничить у пациентов, склонных к частым

обострениям язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Оценка уровня риска проводится с учетом индивидуальных факторов риска, включая возраст (> 65 лет), анамнез развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, а также желудочно-кишечных кровотечений.

*Ингибиторы протеазы ВИЧ.* Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного рН, из-за существенного снижения их биодоступности (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Влияние на адсорбцию витамина В12*

Пантопразол может уменьшать всасывание витамина В12 (цианокобаламин) в связи с возникновением гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при пониженной массе тела у пациентов или наличии факторов риска снижения усвоения витамина В12 (цианокобаламин) особенно при длительном лечении или наличии соответствующих клинических симптомов.

#### *Длительное лечение*

При продолжительности лечения свыше 1 года пациент должен находиться под постоянным наблюдением.

*Злокачественные новообразования желудка.* Симптоматический ответ на применение пантопразола может маскировать симптомы злокачественных новообразований желудка и откладывать их диагностику. При наличии тревожных симптомов (например, в случае существенной потери массы тела, периодического рвота, дисфагии, рвота с кровью, анемии, мелены), а также при подозрении или наличии язвы желудка нужно исключить наличие злокачественного процесса.

Если симптомы сохраняются при адекватном лечении, необходимо провести дополнительное обследование.

*Гипомагниемия.* Наблюдались случаи тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ИПП, такие как пантопразол, в течение не менее трех месяцев, и в большинстве случаев в течение года. Могут возникнуть и сначала незаметно развиваться следующие серьезные клинические проявления гипомагниемии: усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия. В случае гипомагниемии в большинстве случаев состояние пациентов улучшалось после заместительной корректирующей терапии препаратами магния и прекращения приема ИПП.

Пациентам, нуждающимся в длительной терапии, или пациентам, которые принимают ИПП одновременно с дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретики), нужно определять уровень магния перед началом лечения ИПП и периодически во время лечения.

*Переломы костей.* Длительное лечение (более 1 года) высокими дозами ингибиторов протонной помпы может умеренно увеличить риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или при наличии других факторов риска. Наблюдательные исследования указывают на то, что применение ингибиторов протонной помпы может увеличить общий риск переломов на 10-40%. Некоторые из них могут быть обусловлены другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и потреблять достаточное количество витамина D и кальция.

*Желудочно-кишечные инфекции, вызванные бактериями*

Лечение препаратом может несколько повысить риск возникновения желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими бактериями как *Salmonella* и *Campylobacter* или *C. Difficile*.

*Подострая кожная красная волчанка.* Применение ингибиторов протонной помпы связывают с очень редкими случаями развития подострой кожной красной волчанки. Если возникает поражение, особенно на участках, подвергающихся воздействию солнечного света, и это сопровождается артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться к врачу, который рассмотрит необходимость отмены препарата Нольпаза. Возникновение подострого кожного красной волчанки у пациентов во время предшествующей терапии ингибиторами протонной помпы может повысить риск его развития при применении других ингибиторов протонной помпы.

*Влияние на результаты лабораторных исследований.*

Повышенный уровень хромогранину А (СgА) может влиять на результаты исследований при диагностике нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать такого воздействия, лечения Нольпаза следует временно прекратить по крайней мере за 5 дней до проведения оценки уровня СgА (см. Раздел «Фармакологические»). Если уровни СgА и гастрин не вернулись в диапазон нормы после начального измерения, следует провести повторные измерения через 14 дней после отмены лечения ингибиторами протонной помпы.

*Информация о вспомогательных веществах*



Препарат Нольпаза содержит сорбит. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы не следует применять препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пантопразол не влияет или имеет очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Необходимо принимать во внимание возможное развитие побочных реакций, таких как головокружение и расстройства зрения (см. Раздел «Побочные реакции»). В таких случаях не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Имеющиеся данные по применению препарата Нольпаза беременным женщинам указывают на отсутствие эмбриональной или фето/неонатальной токсичности препарата. У животных наблюдалась репродуктивная токсичность. В качестве меры пресечения, следует избегать применения препарата Нольпаза беременным женщинам.

*Кормление грудью.* Исследования на животных показали выведение пантопразола в грудное молоко. Недостаточно данных по экскреции пантопразола в грудное молоко, однако о таком выведении сообщали. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Решение о прекращении кормления грудью или прекращения/удержание от лечения Нольпаза нужно принимать с учетом пользы от кормления грудью для ребенка и пользы от лечения Нольпаза для женщины.

*Фертильность.* Пантопразол не нарушал фертильность в исследованиях на животных.

### **Способ применения и дозы**

Нольпаза, таблетки гастрорезистентные, следует принимать за 1 час до еды целиком, не разжевывая но не измельчать, запивая водой.

Рекомендуемая дозировка.

*Взрослые и дети старше 12 лет.*

Лечение рефлюкс-эзофагит.

Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку препарата Нольпаза 40 мг в сутки. В отдельных случаях дозу можно удвоить (2 таблетки препарата Нольпаза 40 мг в сутки), особенно при отсутствии эффекта от применения других препаратов для лечения рефлюкс-эзофагит. Для лечения рефлюкс-эзофагит, как правило, требуется 4 недели. Если этого недостаточно, излечения можно ожидать в течение следующих 4 недель.

*Взрослые.*

Эрадикация *H. pylori* в комбинации с двумя антибиотиками.

У пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и с положительным результатом на *H. pylori* необходимо достичь эрадикации микроорганизма с помощью комбинированной терапии. Следует учитывать локальные данные по бактериальной резистентности и национальные рекомендации по использованию и назначению соответствующих антибактериальных средств. В зависимости от чувствительности, для эрадикации *H. pylori* у взрослых могут быть назначены такие терапевтические комбинации:

а) 1 таблетка Нольпаза 40 мг 2 раза в сутки

+ 1000 мг амоксициллина 2 раза в сутки;

+ 500 мг кларитромицина 2 раза в сутки;

б) 1 таблетка Нольпаза 40 мг 2 раза в сутки

+ 400-500 мг метронидазола (или 500 мг тинидазола) 2 раза в сутки;

+ 250-500 мг кларитромицина 2 раза в сутки;

в) 1 таблетка Нольпаза 40 мг 2 раза в сутки

+ 1000 мг амоксициллина 2 раза в сутки;

+ 400-500 мг метронидазола (или 500 мг тинидазола) 2 раза в сутки.

При применении комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori* вторую таблетку препарата Нольпаза 40 мг следует принимать вечером за 1 час до еды. Срок лечения составляет 7 дней и может быть продлен еще на 7 дней с общей продолжительностью лечения не более двух недель. Если для обеспечения заживления язвы показано дальнейшее лечение пантопразолом, следует рассмотреть рекомендации относительно дозирования при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Если комбинированная терапия не показана, например, у пациентов с отрицательным результатом на *H. pylori*, для

монотерапии препарат Нольпаза 40 мг применять в нижеследующем дозировке.

#### Лечение язвы желудка.

1 таблетка Нольпаза 40 мг в сутки. В отдельных случаях дозу можно удвоить (2 таблетки препарата Нольпаза 40 мг в сутки), особенно при отсутствии эффекта от применения других препаратов.

Для лечения язвы желудка, как правило, требуется 4 недели. Если этого недостаточно, заживление язвы можно ожидать в течение следующих 4 недель.

#### Лечение язвы двенадцатиперстной кишки.

1 таблетка Нольпаза 40 мг в сутки. В отдельных случаях дозу можно удвоить (2 таблетки препарата Нольпаза 40 мг в сутки), особенно при отсутствии эффекта от применения других препаратов.

Для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, как правило, требуется 2 недели. Если этого недостаточно, заживление язвы можно ожидать в течение следующих 2 недель.

Лечение синдрома Золлингера-Эллисона и других гиперсекреторных патологических состояний. Для длительного лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных состояний начальная суточная доза составляет 80 мг (2 таблетки препарата Нольпаза 40 мг). При необходимости после этого дозу можно титровать, увеличивая или уменьшая в зависимости от показателей кислотности желудочного сока. Дозу, превышающую 80 мг в сутки, необходимо разделить на два приема. Возможно временное увеличение дозы свыше 160 мг пантопразола, но продолжительность применения должна ограничиваться только периодом, необходимым для адекватного контроля кислотности.

Продолжительность лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических состояний не ограничена и зависит от клинической необходимости.

*Пациенты с нарушением функции печени.* Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать суточную дозу 20 мг (1 таблетка Нольпаза 20 мг). Не следует применять препарат Нольпаза для эрадикации *H. pylori* в комбинированной терапии пациентам с нарушенной функцией печени средней и тяжелой степени, поскольку в настоящее время нет данных об эффективности и безопасности такого применения для этой категории пациентов.

*Пациенты с нарушением функции почек.* Для пациентов с нарушенной функцией почек корректировки дозы не требуется. Не следует применять препарат Нольпаза для эрадикации *H. pylori* в комбинированной терапии пациентам с нарушенной функцией почек, поскольку в настоящее время нет данных об эффективности и безопасности такого применения для этой категории пациентов.

*Пациенты пожилого возраста* не требуются коррекции дозы.

## **Дети**

Нольпаза 40 мг показан детям старше 12 лет для лечения рефлюкс-эзофагита. Препарат не рекомендуется применять детям до 12 лет, поскольку данные по безопасности и эффективности препарата для этой возрастной категории ограничены.

## **Передозировка**

Симптомы передозировки неизвестны.

Дозы до 240 мг при внутривенном введении в течение 2 минут хорошо переносились. Поскольку пантопразол экстенсивно связывается с белками крови, он не относится к препаратам, которые можно легко вывести с помощью диализа.

В случае передозировки с появлением клинических признаков интоксикации применять симптоматическую и поддерживающую терапию. Рекомендаций по специфической терапии нет.

## **Побочные реакции**

Возникновение побочных реакций наблюдалось в около 5% пациентов. Наиболее частые побочные реакции - диарея и головная боль (около 1%).

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (частота не определена по имеющимся данным).

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Редко: агранулоцитоз.

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы.*

Редко: реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции, анафилактический шок).

*Метаболизм и нарушения обмена веществ.*

Редко: гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицериды, холестерин), изменения массы тела.

Неизвестно: гипонатриемия, гипомагниемия (см. Раздел «Особенности применения»), гипокальциемия (1), гипокалиемия.

*Психические расстройства.*

Нечасто: расстройства сна.

Редко: депрессия (в том числе обострения).

Очень редко: дезориентация (в том числе обострения).

Неизвестно: галлюцинация, спутанность сознания (особенно у пациентов со склонностью к данным расстройствам, а также обострение этих симптомов в случае их предшествования).

*Со стороны нервной системы.*

Нечасто: головная боль, головокружение.

Редко: нарушения вкуса.

Неизвестно: парестезии.

*Со стороны органов зрения.*

Редко: нарушение зрения/затуманивание зрения.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто: полипы с фундальных желез (доброкачественные).

Нечасто: диарея, тошнота, рвота, вздутие живота, запор, сухость во рту, боль в животе и дискомфорт.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γ-ГТ).

Редко: повышение уровня билирубина.

Неизвестно: поражение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: кожная сыпь, сыпь, зуд.

Редко: крапивница, ангионевротический отек.

Неизвестно: синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, многоформная эритема, фотосенсибилизация, подострый кожная красная волчанка (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Нечасто: переломы бедра, запястья, позвоночника (см. Раздел «Особенности применения»).

Редко: артралгия, миалгия.

Неизвестно: спазм мышц (2).

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Неизвестно: интерстициальный нефрит (с возможным развитием почечной недостаточности).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Редко: гинекомастия.

*Общие расстройства.*

Нечасто астения, усталость, недомогание.

Редко: повышение температуры тела, периферические отеки.

(1) гипокальциемия одновременно с гипомagneмией.

(2) Спазм мышц как следствие нарушения баланса электролитов.

### **Срок годности**

5 лет.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.