

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Нольпаза® Пантопразол

Торговое название
Нольпаза® (Nolpaza®)

Международное непатентованное название
Пантопразол (Pantoprazole)

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит:

Активное вещество:

Пантопразола натрия сесквигидрат 22,55 мг и 45,10 мг (что соответствует пантопразолу 20 мг и 40 мг)

Вспомогательные вещества:

маннитол, кросповидон, натрия карбонат, безводный, сорбитол, кальция стеарат, гипромеллоза, повидон, титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид желтый (Е 172), пропиленгликоль, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), 30% дисперсия (также содержит натрия лаурилсульфат и полисорбат 80), тальк, макрогол 6000.

Описание

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого желтовато-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибитор протонного насоса. Код АТХ [A02BC02].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пантопразол ингибирует фермент Н⁺/К⁺ АТФ-азу («протонный насос») в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию синтеза соляной кислоты. Это приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя. У большинства пациентов выраженное облегчение симптомов достигается в течение 2 недель лечения.

Фармакокинетика

Поглощение

Пантопразол быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается даже после приема однократной дозы 20 мг или 40 мг. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2,0 - 2,5 ч и составляет около 1-1,5 мкг / мл для таблеток 20 мг и около 2-3 мкг / мл для таблеток 40 мг. Фармакокинетика не меняется после однократного или многократного применения. В диапазоне доз от 10 до 80 мг плазменная кинетика пантопразола является линейной как после приема внутрь, так и после внутривенного введения. Абсолютная биодоступность составляет около 77%. Сопутствующий прием пищи не оказывает влияния на значение АUC, максимальную концентрацию в плазме и, следовательно, на биодоступность.

Распределение

Связь пантопразола с белками плазмы - около 98%. Объем распределения составляет 0,15 л/кг.

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Метаболизм и выведение

Пантопразол в основном метаболизируется в печени. Основной путь метаболизма – деметилирование посредством CYP2C19 с последующей сульфатной конъюгацией, другой метаболический путь - окисление при помощи CYP3A4. Период полувыведения составляет около 1 часа, клиренс - около 0,1 л/ч/кг. Наблюдалось несколько случаев задержки выведения. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонным насосом париетальных клеток, период полувыведения не коррелирует с продолжительностью воздействия (ингибирование секреции соляной кислоты).

Выведение метаболитов пантопразола в основном осуществляется почками (около 80 %), остальные 20 % - с калом. Основным метаболитом в сыворотке крови и моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период выведения основного метаболита - около 1,5 часа, что не намного больше, чем у пантопразола.

Особенности у некоторых групп пациентов

Примерно 2 % европейского населения, называемого медленными метаболизаторами, страдает функциональным недостатком фермента CYP2C19. У данных субъектов метаболизм пантопразола катализируется главным образом ферментом CYP3A4. После однократного приема дозы 40 мг пантопразола площадь под кривой «плазменная концентрация-время» примерно в 6 раз больше у медленных метаболизаторов, чем у быстрых. Средние пиковые концентрации в плазме увеличиваются примерно на 60 %. Данные выводы не оказывают влияние на дозировку пантопразола.

Пациентам с нарушениями функции почек (в том числе, диализным пациентам) не требуется корректировка принимаемой дозы. Так же как и у здоровых пациентов, период полувыведения пантопразола короткий. Незначительное количество пантопразола подвергается диализу.

Несмотря на то, что время полувыведения основного метаболита незначительно продлевается (2-3 часа), выведение по-прежнему быстрое, и аккумуляции не происходит.

У пациентов с циррозом печени (классы А и В по Child) период полувыведения увеличивался от 3 до 6 ч, значения AUC увеличивались в 3-5 раз, а максимальная концентрация в плазме увеличивалась в 1,3 раза по сравнению со здоровыми испытуемыми после приема внутрь дозы 20 мг.

У пациентов с циррозом печени (классы А и В по Child) период полувыведения увеличивался от 7 до 9 ч, значения AUC увеличивались в 5-7 раз, а максимальная концентрация в плазме увеличивалась в 1,5 раза по сравнению со здоровыми испытуемыми после приема внутрь дозы 40 мг.

Незначительное увеличение AUC и C_{max} у пожилых добровольцев по сравнению с молодыми также не имеет клинического значения.

Дети

После приема однократной пероральной дозы 20 или 40 мг пантопразола детьми в возрасте 5-16 лет AUC и C_{max} были в диапазоне соответствующих значений у взрослых.

При последующем введении внутривенно однократной дозы пантопразола 0,8 или 1,6 мг / кг детям в возрасте 2-16 лет не было обнаружено существенной связи между клиренсом пантопразола, возрастом или весом. AUC и объем распределения были в диапазоне соответствующих значений у взрослых.

Показания к применению

Взрослые и подростки старше 12 лет

- Симптоматическая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
- Длительное лечение и профилактика обострения рефлюкс-эзофагита.
- Рефлюкс-эзофагит.

Взрослые

- Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

- Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (в составе комплексной эрадикационной терапии).
- Синдром Золлингера-Эллисона, другие состояния избыточной секреции соляной кислоты.

Способ применения и дозы

Внутри, до еды (обычно перед завтраком), запивая небольшим количеством воды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Взрослые и подростки старше 12 лет

Симптоматическая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: рекомендованная доза - 1 таблетка Нольпазы 20 мг в сутки. Купирование симптомов обычно наступает в течение 2 – 4 недель, при необходимости продолжительность лечения увеличивают до 8 недель. После купирования симптомов при их повторном появлении достаточно принимать 20 мг в сутки по требованию. Назначается длительное поддерживающее лечение Нольпазой 20 мг в сутки, если при приеме по требованию не удается достичь желаемого облегчения симптомов.

Длительное лечение и профилактика обострения рефлюкс-эзофагита: при длительной терапии рекомендована доза Нольпазы 20 мг в сутки, при обострении – 40 мг в сутки. При купировании симптомов обострения доза может быть уменьшена до 20 мг Нольпазы в сутки.

Рефлюкс-эзофагит: рекомендованная доза - 1 таблетка Нольпазы 40 мг в сутки. В индивидуальных случаях доза может быть удвоена (до 2 таблеток Нольпазы 40 мг в сутки), особенно при отсутствии ответа на лечение. Лечение рекомендовано обычно в течение 4 недель, при необходимости продолжительность лечения увеличивают до 8 недель.

Взрослые

Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВП: 20 мг Нольпазы в сутки, продолжительность приема определяется курсом терапии НПВП.

Эрадикация Helicobacter pylori: эрадикация проводится в составе комплексной терапии. Следует принимать во внимание национальные требования и рекомендации по применению антибактериальных лекарственных средств и бактериальной резистентности. В зависимости от резистентности рекомендованы следующие комбинации для эрадикации *Helicobacter pylori*:

- Нольпаза 40 мг 2 раза в сутки
+ 1000 мг амоксициллина 2 раза в сутки
+ 500 мг кларитромицина 2 раза в сутки
- 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
- 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 эрадикации *Helicobacter pylori* в составе комплексной терапии вторую таблетку Нольпазы следует принимать за 1 час до ужина. Длительность терапии обычно составляет 7 дней, при необходимости продолжительность лечения увеличивают до 14 дней. При необходимости дальнейшей терапии пантопразолом с целью лечения язвенных поражений необходимо учитывать дозовые рекомендации для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При отсутствии необходимости в дальнейшей терапии и отрицательном тесте на *Helicobacter pylori* необходимо учитывать следующие рекомендации по монотерапии Нольпазой.

Язва желудка: 40 мг Нольпазы в сутки (при отсутствии ответа на лечение дозу увеличивают до двух таблеток в сутки), обычно в течение 4 недель, при необходимости продолжительность лечения увеличивают до 8 недель.

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Язва двенадцатиперстной кишки: 40 мг Нольпазы в сутки обычно в течение 2 недель, (при отсутствии ответа на лечение дозу увеличивают до двух таблеток в сутки), при необходимости продолжительность лечения увеличивают до 4 недель.

Синдром Золлингера-Эллисона, другие состояния избыточной секреции соляной кислоты: доза подбирается индивидуально, обычно начинают с дозы 80 мг 1 раз в сутки, утром до завтрака. Если необходимы дозы более 80 мг в сутки, следует принимать половину дозы утром и половину вечером. Возможно временно назначать дозу более 160 мг в сутки, но такое превышение дозы не должно длиться дольше, чем это необходимо для адекватного подавления секреции соляной кислоты. Продолжительность лечения определяется клиническим состоянием избыточной секреции соляной кислоты.

Особые группы населения

Дети старше 12 лет

Нольпаза не рекомендована детям до 12 лет из-за ограниченности данных по безопасности применения.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением печеночной функции не следует превышать дозу 20 мг. Пациентам с умеренными и серьезными нарушениями функции печени не следует принимать Нольпазу 40 мг в комбинации с антибиотиками для эрадикации *Helicobacter pylori* из-за отсутствия данных по безопасности.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек не требуется корректировка принимаемой дозы. Пациентам с умеренными и серьезными нарушениями функции почек не следует принимать Нольпазу 40 мг в комбинации с антибиотиками для эрадикации *Helicobacter pylori* из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности.

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам не требуется корректировка принимаемой дозы.

Побочное действие

Примерно у 5 % пациентов можно ожидать развитие побочных реакций. Наиболее распространенными побочными реакциями являются диарея и головная боль, которые возникают примерно у 1 % пациентов.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно Всемирной организации здравоохранения:

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10000$),
- неизвестные (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Частота побочных эффектов перечислена по отдельным системам органов.

	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Неизвестные
<u>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</u>		Агранулоцитоз	Тромбоцитопения; лейкопения; панцитопения	
<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>		Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок)		

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

<u>Нарушения метаболизма и питания</u>		Гиперлипидемия и увеличение уровня липидов (триглицеридов, холестерина); изменение веса		Гипонатриемия; гипомagneмия; гипокальциемия, связанная с гипомagneмией, гипокалиемия
<u>Психические расстройства</u>	Нарушения сна	Депрессия	Дезориентация	Галлюцинации, спутанность сознания (особенно у пациентов с предрасположенностью)
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u>	Головная боль; головокружение	Нарушения вкуса		Парестезия
<u>Нарушения со стороны органа зрения</u>		Зрительные расстройства / нечеткость зрения		
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>	Диарея; тошнота / рвота; вздутие живота; запор; сухость во рту; боль в животе и дискомфорт			
<u>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</u>	Повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γ -GT)	Повышение уровня билирубина		Гепатоцеллюлярные нарушения; желтуха; гепатоцеллюлярная недостаточность
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u>	Сыпь/ экзантема/ кожные высыпания/ зуд	Крапивница; ангионевротический отек		Синдром Стивенса-Джонсона; синдром Лайелла; мультиформная эритема; фоточувствительность; подострая кожная красная волчанка
<u>Нарушения со стороны скелетных мышц и соединительной ткани</u>	Переломы бедра, запястья или позвоночника	Артралгия; миалгия		Мышечные спазмы как следствие нарушения электролитного баланса
<u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u>				Интерстициальный нефрит (может прогрессировать в почечную)

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

				недостаточность)
<u>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы</u>		Гинекомастия		
<u>Осложнения общего характера и реакции в месте введения</u>	Астения; усталость и недомогание	Повышение температуры тела; периферические отеки		

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пантопразолу, замещенным бензимидазолам, различным комбинациям или другим компонентам препарата.

Предостережения и особые указания

Печеночная недостаточность

Необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов во время лечения пантопразолом (особенно при длительной терапии), и при его повышении лечение необходимо прекратить.

Одновременное применение с НПВП

Применение Нольпазы 20 мг в качестве профилактического средства для лечения язв двенадцатиперстной кишки, вызванных терапией НПВП, должно быть ограничено пациентами, продолжающими лечение НПВП и подверженными риску развития желудочно-кишечных осложнений. Повышение риска развития осложнений следует оценивать в соответствии с индивидуальными факторами риска, например, пожилой возраст (старше 65 лет), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

Комбинированная терапия

При комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* необходимо соблюдать и учитывать характеристики соответствующих лекарственных средств.

При наличии тревожных симптомов (например, значительное непреднамеренное снижение веса, рецидивирующая рвота, дисфагия, рвота кровью, анемия или мелена), или при наличии язвы желудка или подозрении на нее, необходимо исключить наличие злокачественного новообразования, т.к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза.

Дальнейшие исследования необходимо продолжить, если симптомы сохраняются при адекватном лечении.

Одновременное применение с атазанавиром

Не рекомендуется одновременное применение атазанавира с ингибиторами протонной помпы. Если применение данной комбинации неизбежно, рекомендуется тщательный клинический мониторинг (например, вирусной нагрузки) в комбинации с повышением дозы атазанавира до 400 мг с 100 мг ритонавира. Не следует превышать дозу 20 мг пантопразола.

Влияние на поглощение витамина B12

У больных с синдромом Золлингера-Эллисона и при других патологических состояниях гиперсекреции, требующих длительного лечения, пантопразол может снижать всасывание витамина B12 (цианокобаламина) в связи с гипо- или ахлоргидрией. Это следует учитывать у больных со сниженной массой тела или наличием факторов риска снижения поглощения витамина B12 (цианокобаламина) при длительной терапии или при наличии клинических симптомов.

Длительная терапия

При длительном лечении, особенно превышающем период 1 год, пациент должен находиться под тщательным и регулярным наблюдением.

Желудочно-кишечные инфекции, вызванные бактериями

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

При применении пантопразола, как и других ингибиторов протонной помпы (ИПП), возможно увеличение количества бактерий, в норме присутствующих в верхних отделах ЖКТ. Лечение Нольпазой может привести к незначительному увеличению риска развития бактериальных инфекций ЖКТ, вызванных такими бактериями, как *Salmonella* и *Campylobacter*.

Гипомагниемия

Тяжелая гипомагниемия наблюдалась у пациентов, принимавших ИПП, в том числе пантопризол более чем 3 месяца, а в большинстве случаев - в течение года. Могут возникать такие серьезные проявления гипомагниемии, как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, которые могут появляться незаметно и могут быть нераспознаны. У большинства пациентов после заместительной терапии магнием или прекращения лечения ИПП состояние улучшалось.

Перед началом лечения ИПП и периодически во время лечения специалистом должен быть оценен уровень магния, в случае, если пациент находится на длительном лечении, или принимает дигоксин одновременно с ИПП, или препараты, вызывающие гипомагниемия (например, диуретики).

Переломы бедра, запястья и позвоночника

ИПП при длительном применении (более 1 года) и в высоких дозах могут незначительно повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, особенно у пожилых пациентов или пациентов с установленными факторами риска. Исследования свидетельствуют о том, что ИПП могут увеличивать общий риск переломов на 10 – 40 %. Однако данное увеличение может быть обусловлено другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны проходить лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и получать достаточное количество витамина D и кальция.

Нольпаза содержит сорбит, поэтому препарат не рекомендуется лицам с редкими наследственными состояниями непереносимости фруктозы.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Ингибиторы протонной помпы связывают с очень редкими случаями ПККВ. При появлении поражений кожи, особенно на участках, подверженных влиянию солнечных лучей, одновременно сопровождающихся артралгией, пациенту следует немедленно обратиться к врачу и врач должен рассмотреть вопрос об отмене препарата Нольпаза. ПККВ, возникающая в результате предварительного лечения ингибитором протонной помпы, может повысить риск развития ПККВ при приеме других ингибиторов протонной помпы.

Беременность и грудное вскармливание

Клинический опыт применения у беременных женщин ограничен. В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Не следует применять Нольпазу во время беременности за исключением случаев крайней необходимости.

Исследования на животных показали выделение пантопразола в грудное молоко. Отмечено выделение пантопразола в грудное молоко человека. Таким образом, решение о необходимости продолжить / прервать грудное вскармливание или продолжить / прервать терапию Нольпазой должно быть принято с учетом оценки пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии Нольпазой для матери.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами

При применении препарата могут возникать такие побочные реакции как головокружение и зрительные расстройства. В таких случаях пациенту не следует управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Влияние пантопразола на всасывание некоторых лекарственных средств

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Пантопразол уменьшает биодоступность препаратов, всасывающихся в кислой среде, например, некоторых противогрибковых азолов (кетоконазола, итраконазола, позаконазола) и других лекарственных средств, таких как эрлотиниб.

Препараты для лечения ВИЧ (атазанавир)

Пантопразол может уменьшать биодоступность ВИЧ-препаратов, всасывающихся в кислой среде, влияя на их эффективность. Таким образом, применение ИПП одновременно с атазанавиром не рекомендуется.

Кумариновые антикоагулянты (фенпрокоумон и варфарин)

Хотя при одновременном применении с фенпрокоумоном или варфарином в фармакокинетических исследованиях не было выявлено значимых взаимодействий, в постмаркетинговом периоде получен ряд сообщений об отдельных случаях изменения МНО (международного нормализованного отношения), поэтому у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, при одновременном лечении пантопразолом рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Метотрексат

Поступали сообщения о том, что одновременный прием высоких доз метотрексата (напр., 300 мг) и ингибиторов протонной помпы приводил к повышению уровня метотрексата в крови некоторых пациентов. Поэтому в случаях, когда применяются высокие дозы метотрексата, как например, при онкологических заболеваниях и псориазе, следует рассмотреть вопрос о временной отмене пантопразола.

Иные взаимодействия

Пантопразол метаболизируется в печени ферментной системой цитохрома P450. Нельзя исключить взаимодействий пантопразола с лекарственными препаратами, которые метаболизируются той же системой. Тем не менее, в клинических исследованиях не было выявлено значимых взаимодействий с дигоксином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, фенитоином, глибенкламидом, карбамазепином, кофеином, метопрололом, напроксеном, нифедипином, пироксикамом, теофиллином и пероральными контрацептивами.

При одновременном приеме пантопразола с антацидами каких-либо лекарственных взаимодействий не было зарегистрировано.

При одновременном приеме пантопразола с антибиотиками (кларитромицином, метронидазолом, амоксициллином) каких-либо лекарственных взаимодействий не было зарегистрировано.

Передозировка

Характерные симптомы не описаны. Дозы до 240 мг, вводимые внутривенно в течение 2 мин, хорошо переносятся. Пантопразол прочно связывается с белками плазмы, поэтому диализ не эффективен.

В случае передозировки пациента следует наблюдать и проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать позднее даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Упаковка

1.3.1	Pantoprazole sodium sesquihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг.

По 14 таблеток в блистер. По 1 или 2 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг.

По 14 таблеток в блистер. По 1 или 2 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.