

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

7029 - 2018

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НОЛЬПАЗА® таблетки кишечнорастворимые 20 мг
Пантопразол (*Pantoprazole*)



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 кишечнорастворимая таблетка содержит 20 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сквигидрата (22,55 мг).

Вспомогательные вещества с известным действием:

Каждая кишечнорастворимая таблетка содержит 18 мг сорбитола (E420) и 2,36 мг натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Нольпаза® применяется для краткосрочного лечения симптомов рефлюкса у взрослых (например, изжоги, кислотной отрыжки).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза - 20 мг пантопразола (одна таблетка) в день.

Для купирования симптомов может понадобиться принимать препарат в течение 2-3 дней подряд. После полного устранения симптомов лечение следует прекратить.

Прием препарата не должен превышать 4 недель без консультации с врачом.

Если в течение 2 недель непрерывного лечения не достигнуто улучшение симптоматики, пациент должен быть информирован о необходимости консультации с врачом.

Особые группы пациентов

Коррекция дозы у пожилых пациентов или у пациентов с нарушениями функции почек или печени не требуется.

Педиатрическая популяция

Нольпазу® не рекомендуется использовать у детей и подростков в возрасте до 18 лет из-за недостаточных данных по безопасности и эффективности.

Способ применения

Нольпаза® таблетки кишечнорастворимые 20 мг не следует жевать или раскусывать. Их необходимо глотать целиком и запивать достаточным количеством жидкости. Препарат принимают перед едой.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ, такими как атазанавир, нелфинавир, абсорбция которых зависит от значения внутрижелудочного pH, по причине значительного снижения их биодоступности (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентов следует информировать о необходимости консультации с врачом, если:

- у них наблюдается непреднамеренная потеря веса, анемия, желудочно-кишечные кровотечения, дисфагия, постоянная рвота или рвота с кровью, поскольку пантопризол может облегчить симптомы и задержать диагностику тяжелого состояния. В этих случаях следует исключить злокачественные образования.
- в анамнезе пациента имеется язва желудка или операции на желудочно-кишечном тракте.
- пациент находится на продолжительном симптоматическом лечении диспепсии или изжоги в течение 4 и более недель.
- у пациента желтуха, нарушение функции печени или заболевания печени.
- присутствуют другие серьезные заболевания, влияющие на общее состояние организма.
- пациент старше 55 лет и у него появились новые или изменились старые симптомы.

Пациенты с продолжительными рецидивирующими симптомами диспепсии или изжоги должны регулярно обращаться к врачу. В частности, пациенты старше 55 лет, ежедневно принимающие любое безрецептурное лекарственное средство от диспепсии или изжоги, должны об этом сообщить лечащему врачу.

Пациенты не должны одновременно с пантопризолом принимать другой ингибитор протонного насоса или антагонист H_2 - рецепторов.

Пациентам следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать Нольпазу[®], если им необходимо проведение эндоскопии или уреазного дыхательного теста.

Пациентам следует разъяснить, что прием препарата не приведет к немедленному облегчению. Облегчение симптомов может начаться примерно через день с начала лечения пантопризолом, но, возможно, потребуются принимать препарат в течение 7 дней для достижения полного исчезновения изжоги. Пациенты не должны принимать пантопризол в качестве профилактического лекарственного средства.

Желудочно-кишечные инфекции, вызванные бактериями

Снижение кислотности желудка, благодаря любым средствам, включая ингибиторы протонного насоса, увеличивает количество бактерий, обычно присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение лекарственными средствами, снижающими кислотность, приводит к незначительному увеличению риска развития желудочно-кишечных инфекций, вызываемых *Salmonella*, *Campylobacter* или *Clostridium difficile*.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Применение ингибиторов протонного насоса связано с очень редкими случаями ПККВ. В случае появления патологических изменений, особенно на участках кожи, подверженных воздействию солнца, и в случае присоединения артралгии, пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью, а медицинский работник должен оценить целесообразность отмены препарата Нольпаза[®]. ПККВ после предшествующего лечения ингибитором протонного насоса может увеличить риск ПККВ при приеме других ингибиторов протонного насоса.

Влияние на лабораторные показатели

Повышенный уровень хромогранина А (CgA) может изменять результаты исследований нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать данных изменений, прием Нольпазы[®] следует прекратить как минимум за 5 дней перед определением CgA (см. раздел 5.1). Если уровни CgA и га-

стрина не вернулись в диапазон нормальных значений после первоначального измерения, изменение следует повторить через 14 дней после прекращения лечения ингибиторами протонного насоса.

Нольпаза® предназначена только для краткосрочного использования (до 4 недель) (см. раздел 4.2). Пациентов следует предупредить о дополнительных рисках при долгосрочном применении препарата, и подчеркнуть необходимость соблюдения указаний инструкции и регулярного наблюдения.

Следующие дополнительные риски считаются существенными при длительном применении:

Влияние на абсорбцию витамина В₁₂

Пантопразол, как и все препараты, подавляющие секрецию соляной кислоты, может снижать всасывание витамина В₁₂ (цианокобаламина) вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать пациентам с дефицитом витамина В₁₂ или с факторами риска снижения абсорбции витамина В₁₂ при длительной терапии, или при наличии соответствующих клинических симптомов.

Переломы костей

Ингибиторы протонного насоса, особенно при использовании в высоких дозах в течение длительного периода (> 1 год), могут незначительно увеличить риск перелома шейки бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей при наличии других признанных факторов риска. Наблюдательные исследования показывают, что ингибиторы протонного насоса могут повышать совокупный риск перелома на 10-40%. В определенной степени это увеличение может быть связано с другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать медицинскую помощь согласно действующим клиническими рекомендациями при достаточном потреблении витамина D и кальция.

Гипомагниемия

Сообщалось о редких случаях тяжелой гипомагниемии у пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса, такие как пантопразол, в течение как минимум трех месяцев, а в большинстве случаев в течение года. Возможно развитие таких тяжелых проявлений гипомагниемии, как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия. Гипомагниемия может привести к гипокалиемии и/или гипокальциемии (см. раздел 4.8). Эти симптомы могут начинаться, маскируясь под другие заболевания, и не могут быть диагностированы соответствующим образом. У большинства пациентов, страдающих гипомагниемией, состояние, вызванное гипомагниемией (или связанными с ней гипокалиемией и/или гипокальциемией), улучшилось после начала заместительной терапии магнием и прекращении приема ингибиторов протонного насоса.

Для пациентов, которые, как ожидается, будут находиться на длительном лечении или, принимающие ингибиторы протонного насоса совместно с дигоксином или лекарственными средствами, которые могут вызывать гипомагниемию (например, диуретики), следует рассмотреть возможность определения уровня магния перед началом и периодически во время лечения.

Сорбитол.

Каждая кишечнорастворимая таблетка 20 мг содержит 18 мг сорбитола.

Натрий

Нольпаза® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты с рН-зависимой фармакокинетикой абсорбции

11.11.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНИТЕЛЬНОСТИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 3 из 10

Нольпаза® может снижать абсорбцию активных веществ, биодоступность которых зависит от pH желудочного сока (например, кетоконазола).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Совместное применение пантопразола противопоказано с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир, нелфинавир), для которых абсорбция зависит от показателя внутрижелудочного pH, в связи со значительным снижением их биодоступности (см. раздел 4.3).

Кумариновые антикоагулянты (фенопрокумон или варфарин)

Хотя в клинических исследованиях фармакокинетики не наблюдалось какого-либо взаимодействия при одновременном применении фенопрокумона или варфарина, сообщалось о нескольких отдельных случаях изменения Международного нормализованного отношения (МНО) во время сопутствующего лечения в пострегистрационный период. Таким образом, пациентам, принимающим кумариновые антикоагулянты (например, фенопрокумон или варфарин), рекомендуется мониторинг протромбинового времени/МНО после начала приема пантопразола, при окончании лечения или при нерегулярном применении пантопразола.

Метотрексат

При одновременном приеме высоких доз метотрексата (например, 300 мг) с ингибиторами протонного насоса у некоторых пациентов отмечалось повышение уровня метотрексата. Поэтому в тех случаях, когда используется метотрексат в высоких дозах, например при раке и псориазе, может потребоваться временное прекращение приема пантопразола.

Другие исследования взаимодействия

Пантопразол метаболизируется в печени с участием системы ферментов цитохрома P450. Не выявлено клинически значимых взаимодействий пантопразола с карбамазепином, кофеином, диазепамом, диклофенаком, дигоксином, этанолом, глибенкламидом, метопрололом, напроксеном, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, теофиллином и оральными контрацептивами, содержащим левоноргестрел и этинилэстрадиол. Однако нельзя исключить взаимодействие пантопразола с другими веществами, которые метаболизируются той же ферментной системой.

Не было выявлено взаимодействий при одновременном применении с антацидами.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении пантопразола у беременных женщин нет. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. В доклинических исследованиях не выявлено признаков нарушения фертильности или тератогенных эффектов (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Пантопразол не следует применять во время беременности.

Лактация

Пантопразол/метаболиты были обнаружены в материнском молоке. Влияние пантопразола на новорожденных/младенцев неизвестно. Нольпазу® не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Не было выявлено доказательств снижения фертильности после введения пантопразола в исследованиях на животных (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нольпаза® не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Однако могут встречаться побочные реакции, такие как головокружение и нарушение зрения (см. раздел 4.8). При возникновении таких реакций, пациенты не должны управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Суммарный профиль безопасности

Около 5% пациентов испытывают побочные реакции.

Перечень нежелательных реакций

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях с пантопрозолом.

В представленной таблице побочные реакции разделены по частоте согласно классификации MedDRA:

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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции с пантопрозолом на основании клинических исследований и в пострегистрационном периоде

Системы органов/частота	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота не известна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Агранулоцитоз	Тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок)		
Нарушения метаболизма и питания			Гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицеридов, холестерина), изменения массы тела		Гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия ¹ , гипокалиемия ¹
Психические нарушения		Нарушения сна	Депрессия (и ухудшение)	Дезориентация (и ухудшение)	Галлюцинации, спутанность сознания (особенно у предрасположенных пациентов, а также ухудшение существующих симптомов)
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение	Вкусовые нарушения		Парестезия
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения, помутнение зрения		
Желудочно-кишечные нарушения	Полипы желудка	Диарея, тошнота, рвота, метеоризм			Микроскопический колит
11.11.2022					Стр. 5 из 10

шения	(доброкачественные)	и вздутие живота, запор, сухость во рту, боль и дискомфорт в области живота			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γГПТ)	Повышение уровня билирубина		Повреждение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь/экзантема/высыпания, зуд	Крапивница, ангионевротический отек		Синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность, реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), подострая кожная красная волчанка (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной тканей		Перелом костей запястья, шейки бедра, позвоночника	Артралгия, миалгия		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения, утомляемость и недомогание	Повышение температуры тела, периферический отек		

¹ Гипокальциемия и/или гипокалиемия могут быть следствием гипомагниемии (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза. В Республике Беларусь – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29

4.9 Передозировка

11.11.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 6 из 10

Дозы пантопразола до 240 мг, вводимые внутривенно в течение более 2 минут, хорошо переносятся.

Поскольку пантопразол интенсивно связывается с белками плазмы, он тяжело выводится с диализом.

В случае передозировки с клиническими признаками интоксикации, никаких конкретных терапевтических рекомендаций не может быть сделано, кроме симптоматического и поддерживающего лечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Лекарственные средства для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности. Ингибиторы протонного насоса. Код АТХ [A02BC02].

Механизм действия

Пантопразол представляет собой замещенный бензимидазол, который ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке посредством специфической блокады протонного насоса париетальных клеток.

Пантопразол преобразуется в активную форму, циклический сульфенамид, в кислой среде в париетальных клетках, где он ингибирует ферменты H^+ , K^+ -АТФ-азы, т.е. конечную стадию производства соляной кислоты в желудке.

Ингибирование зависит от дозы и влияет как на базальную, так и на стимулированную секрецию кислоты. У большинства пациентов за 1 неделю достигается исчезновение симптомов изжоги и кислотного рефлюкса. Пантопразол снижает кислотность в желудке и тем самым увеличивает уровень гастрина пропорционально снижению кислотности. Увеличение гастрина является обратимым. Поскольку пантопразол связывается с ферментом, дистальным по отношению к рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект одинаковый независимо от пути введения активного вещества, перорально или внутривенно.

Значение гастрина натошак увеличивается при приеме пантопразола. При краткосрочном использовании в большинстве случаев он не превышает верхний предел нормы. При длительном лечении в большинстве случаев уровни гастрина удваиваются. Однако чрезмерное увеличение происходит только в отдельных случаях. В результате в малом количестве случаев длительного лечения наблюдается легкое или умеренное увеличение числа специфических эндокринных клеток (ECL) в желудке (от простой до аденоматоидной гиперплазии). Однако, согласно исследованиям, проведенным до настоящего времени, у людей не наблюдалось образование карциноидных предшественников (атипическая гиперплазия) или карциноидов желудка, которые были обнаружены в экспериментах на животных (см. раздел 5.3).

Во время лечения антисекреторными лекарственными средствами уровень сывороточного гастрина увеличивается в ответ на снижение секреции кислоты. Кроме того, уровень хромогранина СgА увеличивается за счет снижения кислотности желудка. Повышенный уровень СgА может влиять на результаты исследований обнаружения нейроэндокринных опухолей.

Имеющиеся опубликованные данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов протонного насоса должно быть прекращено в течение 5 дней - 2 недель до измерения уровня СgА. Это позволяет вернуть уровень СgА в диапазон нормальных значений, которые могут быть слегка увеличены после лечения ингибиторами протонного насоса.

Клиническая эффективность

В ретроспективном анализе 17 исследований на 5960 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), которые получали монотерапию пантопразолом 20 мг, симптомы, связанные с кислотным рефлюксом, например, изжога и кислотная регургитация, оценивались в соответствии со стандартизированной процедурой. Выбранные исследования должны были иметь по крайней мере одну точку регистрации симптомов кислотного рефлюкса через 2 недели. Диагноз

ГЭРБ в этих исследованиях основывался на эндоскопической оценке, за исключением одного исследования, в котором включение пациентов основывалось только на симптоматике.

В этих исследованиях процент пациентов, у которых наблюдалось полное исчезновение изжоги через 7 дней, составлял от 54,0 до 80,6% в группе пантопризола. Через 14 и 28 дней полное исчезновение изжоги наблюдалось у 62,9% - 88,6% и 68,1% - 92,3% пациентов соответственно.

Для показателя полное исчезновение кислотной регургитации были получены аналогичные результаты, как и для изжоги. Через 7 дней процент пациентов, у которых наблюдалось полное исчезновение кислотной отрыжки, составлял 61,5% - 84,4%, через 14 дней - 67,7% - 90,4%, а через 28 дней - 75,2% - 94,5% соответственно.

Было показано, что пантопризол превосходит плацебо и антагонисты H_2 -рецепторов и не уступает другим ингибиторам протонного насоса. Показатели исчезновения симптомов кислотного рефлюкса были в значительной степени независимы от начальной стадии ГЭРБ.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика однократного или повторного введения одинакова. В диапазоне доз от 10 до 80 мг кинетика уровня пантопризола в плазме является линейной после перорального и внутривенного введения.

Абсорбция

Пантопризол полностью и быстро всасывается после перорального применения. Абсолютная биодоступность для таблеток была установлена на уровне приблизительно 77%. В среднем, примерно через 2,0-2,5 часа после введения перорально однократной дозы 20 мг (t_{max}), достигается максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}), составляющая приблизительно 1-1,5 мкг/мл, и данные значения остаются постоянными после повторных приемов. Одновременный прием пищи не оказал влияния на биодоступность (AUC или C_{max}), но увеличил вариативность времени задержки (t_{lag}).

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 0,15 л/кг и связывание с белками плазмы составляет приблизительно 98%.

Биотрансформация

Метаболизируется почти исключительно в печени.

Элиминация

Клиренс составляет около 0,1 л/ч/кг, а конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) - около 1 часа. Описаны несколько случаев замедленной элиминации. В связи со специфическим связыванием пантопризола с протонным насосом париетальной клетки период полувыведения не коррелирует с более длительным периодом действия (ингибирование секреции кислоты).

Основной путь выведения (около 80%) - через почки в виде метаболитов пантопризола; остальная часть выводится с калом. Основным метаболитом в плазме крови и моче является десметилпантопризол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (около 1,5 ч) не существенно длиннее, чем у пантопризола.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Снижение дозы не требуется пациентам с нарушенной функцией почек (включая пациентов на диализе, который удаляет лишь незначительные количества пантопризола). Как и у здоровых людей, у них период полувыведения пантопризола короткий. Хотя основной метаболит имеет более длительный период полувыведения (2-3 часа), выведение остается быстрым и накопления не происходит.

Печеночная недостаточность

После приема пантопризола пациентами с нарушениями функции печени (классы по Чайлд- Пью, А, В и С) период полувыведения увеличился до 3-7 часов, а значения AUC увеличились в 3-6 раз, тогда как C_{max} увеличилась лишь в 1,3 раза по сравнению со здоровыми субъектами.

Пожилые люди

11.11.2022

Небольшое увеличение AUC и C_{max} у пожилых добровольцев по сравнению с более молодыми пациентами не имело клинического значения.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для людей на базе традиционных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторной дозы и генотоксичности.

В двухлетнем исследовании канцерогенности у крыс были обнаружены нейроэндокринные новообразования. Кроме того, в одном исследовании были обнаружены плоскоклеточные папилломы в преджелудке у крыс. Механизм вызывания образования карциноидов желудка замещенными бензимидазолами был тщательно исследован и позволяет сделать вывод о том, что он является вторичной реакцией на глобально повышенный уровень гастрина в сыворотке крови, возникающий у крысы во время длительного лечения высокой дозой.

В двухлетних исследованиях грызунов было обнаружено увеличение количества опухолей печени у крыс (только в одном исследовании крысы) и у самок мышей и было связано с высокой скоростью метаболизма пантопразола в печени.

Небольшое увеличение неопластических изменений щитовидной железы наблюдалось в группе крыс, получавших самую высокую дозу (200 мг/кг) в одном двухлетнем исследовании. Возникновение этих новообразований связано с вызванными пантопразолом изменениями в расщеплении тироксина в печени крыс. Поскольку терапевтическая доза у человека низкая, побочные эффекты со стороны щитовидной железы не ожидаются.

В перипостнатальном исследовании репродуктивной функции крыс, предназначенном для оценки развития костной системы, признаки токсичности для потомства (смертность, более низкая средняя масса тела, более низкая средняя прибавка массы тела и снижение роста костей) наблюдались при воздействии (C_{max}), примерно в 2 раза превышающем клиническое воздействие на человека. К концу фазы восстановления костные параметры были одинаковыми во всех группах, а масса тела также имела тенденцию к обратимости после периода восстановления без препарата. О повышенной смертности сообщалось только у крысят при отлучении от вскармливания в возрасте до 21 дня, что, по оценкам, соответствует младенцам в возрасте до 2 лет. Актуальность этого вывода для педиатрической популяции неясна. Предыдущее перипостнатальное исследование на крысах при немного более низких дозах не выявило нежелательных эффектов при дозе 3 мг/кг по сравнению с низкой дозой 5 мг/кг в этом исследовании.

Исследования не выявили признаков нарушения фертильности или тератогенных эффектов.

Проницаемость плаценты была исследована у крысы и, как было установлено, увеличивалась в течение беременности. В результате концентрация пантопразола у плода увеличивалась незадолго до рождения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: *ядро:* маннит, кросповидон, натрия карбонат, сорбит (E420), кальция стеарат; *первое покрытие:* гипромеллоза (2,4 – 3,6 mPas), повидон K25, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), пропиленгликоль; *второе покрытие:* метакриловой кислоты – этилакрилата сополимер (1:1) дисперсия 30 % (содержит метакриловой кислоты – этилакрилата сополимер, воду, натрия лаурилсульфат, полисорбат 80), тальк, макрогол 6000.

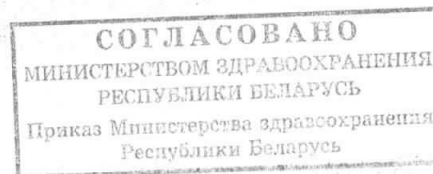
6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет

6.4 Особые меры предосторожности при хранении



Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

НД РБ
7029 - 2018

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

14 таблеток кишечнорастворимых 20 мг в блистере (ОПА/А1/ПВХ фольга, алюминиевая фольга).
1 блистер с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

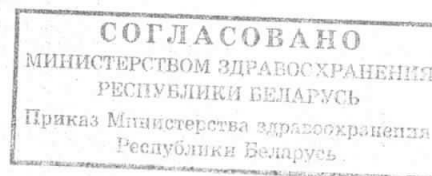
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

Без рецепта врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

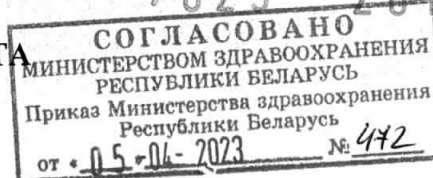


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

7029 - 2018

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НОЛЬПАЗА® таблетки кишечнорастворимые 20 мг и 40 мг
Пантопразол (Pantoprazole)



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 кишечнорастворимая таблетка содержит 20 мг пантопразола в виде пантопразола натрия се-сквигидрата (22,55 мг).

1 кишечнорастворимая таблетка содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия се-сквигидрата (45,10 мг).

Вспомогательные вещества с известным действием:

Каждая кишечнорастворимая таблетка 20 мг содержит 18 мг сорбитола (E420) и 2,36 мг натрия.

Каждая кишечнорастворимая таблетка 40 мг содержит 36 мг сорбитола (E420) и 4,73 мг натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Нольпаза® таблетки кишечнорастворимые 20 мг

Взрослые и подростки 12 лет и старше:

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

Взрослые:

- Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с риском, нуждающихся в продолжительном приеме НПВП (см. раздел 4.4).

Нольпаза® таблетки кишечнорастворимые 40 мг

Взрослые и подростки 12 лет и старше:

- Рефлюкс-эзофагит.

Взрослые:

- эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в составе соответствующей терапии с антибактериальными средствами.
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки.
- синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния, связанные с повышенной желудочной секрецией.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Способ применения

Таблетки кишечнорастворимые Нольпаза® не следует жевать или раскусывать. Их необходимо глотать целиком и запивать достаточным количеством жидкости. Препарат принимают за один час перед приемом пищи.

Режим дозированияНольпаза® таблетки кишечнорастворимые 20 мг

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. Длительное поддерживающее лечение Нольпазой® 20 мг в сутки назначается, если при приеме по требованию не удается достичь желаемого облегчения симптомов.

Длительное лечение и профилактика обострения рефлюкс-эзофагита

При длительной терапии рекомендована поддерживающая доза Нольпазы® 20 мг в сутки, при обострении – 40 мг в сутки (в этом случае может быть использована Нольпаза® таблетки кишечнорастворимые 40 мг). При купировании симптомов обострения доза может быть уменьшена до 20 мг Нольпазы® в сутки.

Взрослые

Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с риском, нуждающихся в продолжительном приеме НПВП: рекомендуемая доза – 1 таблетка Нольпаза® 20 мг в сутки.

Нольпаза® таблетки кишечнорастворимые 40 мг

Взрослые и подростки старше 12 лет

Рефлюкс-эзофагит

Рекомендуемая доза - 1 таблетка Пантопразола в сутки. В индивидуальных случаях доза может быть удвоена (до 2 таблеток Пантопразола в сутки), особенно при отсутствии ответа на другое лечение. Продолжительность лечения, обычно в течение 4 недель, при необходимости увеличивают до 8 недель.

Взрослые

Эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в составе соответствующей терапии с антибактериальными средствами: *Helicobacter pylori*-положительным пациентам с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки следует назначать комбинированную терапию. 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*:

- а) 1 таблетка Пантопразола 2 раза в сутки
+ 1000 мг амоксициллина 2 раза в сутки
+ 500 мг кларитромицина 2 раза в сутки
- б) 1 таблетка Пантопразола 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 Пантопразола 2 раза в сутки
+ 1000 мг амоксициллина 2 раза в сутки
+ 400–500 мг метронидазола (или 500 мг тинидазола) 2 раза в сутки

Вторую таблетку Пантопразола в составе комбинированной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori* следует принимать за 1 час до вечернего приема пищи. Длительность терапии обычно составляет 7 дней, при необходимости продолжительность лечения увеличивают до 14 дней. При назначении дальнейшей терапии пантопразолом с целью лечения язвенных поражений необходимо использовать дозы, рекомендованные для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

При отсутствии необходимости в дальнейшей терапии и при отрицательном тесте на *Helicobacter pylori* необходимо учитывать следующие рекомендации для монотерапии пантопразолом:

Язва желудка: 1 таблетка Пантопразола в сутки (В индивидуальных случаях доза может быть увеличена до 2 таблеток Пантопразола в сутки, особенно при отсутствии ответа на другое лечение). Продолжительность лечения, обычно в течение 4 недель, при необходимости увеличивают до 8 недель.

Язва двенадцатиперстной кишки: 1 таблетка Пантопразола в сутки (В индивидуальных случаях доза может быть увеличена до 2 таблеток Пантопразола в сутки, особенно при отсутствии ответа на лечение). Лечение обычно длится в течение 2 недель. Если этот период не является достаточным, заживление почти во всех случаях достигается в течение последующих 2 недель.

Синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния, связанные с повышенной желудочной секрецией: Для длительного лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных состояний следует начинать с суточной дозы 80 мг (2 таблетки Пантопразола в сутки). Затем дозу следует титровать вверх или вниз на основе измерений кислотной желудочной секреции. Суточные дозы, превышающие 80 мг, следует разделить на 2 приема. Возможно временное повышение дозы выше 160 мг, однако оно не должно быть более продолжительным, чем требуется для соответствующего контроля секреции.

Длительность лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных состояний не ограничена и должна соответствовать клинической необходимости.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью не следует превышать суточную дозу 20 мг (см. раздел 4.4). Пациентам с умеренными и серьезными нарушениями функции печени не следует принимать препарат в составе комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* из-за отсутствия данных по эффективности и безопасности пантопразола в составе комбинированной терапии у таких пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек не требуется корректировка принимаемой дозы. Пациентам с нарушением функции почек не следует принимать препарат в составе комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* из-за отсутствия данных по эффективности и безопасности пантопразола в составе комбинированной терапии у таких пациентов.

Дети младше 12 лет

Нольпаза® не рекомендована для применения у детей младше 12 лет в связи с ограниченными данными по безопасности и эффективности в данной возрастной группе.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, производным бензимидазолов, сорбитолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

11.11.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 3 из 12

7029 - 2018

Печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов во время лечения Нольпазой® (особенно при длительной терапии), и в случае их повышения лечение необходимо прекратить (см. раздел 4.2).

Одновременное применение с НПВП

Применение Нольпазы® 20 мг для профилактики возникновения язвы 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.

Злокачественное образование желудка

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.

Если симптомы сохраняются, несмотря на адекватное лечение, необходимо продолжить дальнейшее обследование.

Одновременное применение с ингибиторами протеазы ВИЧ

Не рекомендуется одновременное применение Нольпазы® с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от pH желудка, таких как атазанавир, в связи со значительным снижением их биодоступности (см. раздел 4.5).

Влияние на всасывание витамина В₁₂

Пантопразол, как и все антисекреторные средства, может снижать абсорбцию витамина В₁₂ (цианкобаламин), вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать у больных со сниженными запасами данного витамина или наличием факторов риска снижения поглощения витамина В₁₂ (цианкобаламина) 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

Применение Нольпазы® может привести к незначительному увеличению риска развития бактериальных инфекций ЖКТ, вызванных такими бактериями, как *Salmonella*, *Campylobacter* и *S. difficile*.

Гипомагниемия

Тяжелая гипомагниемия редко наблюдалась у пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса, в том числе пантопразол более 3 месяцев, 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. Гипомагниемия может привести к гипокалиемии и/или гипокальциемии (см. раздел 4.8). У большинства пациентов после заместительной терапии магнием или прекращения лечения ингибиторами протонного насоса состояние, вызванное гипомагниемией (или связанной с ней гипокалиемией и/или гипокальциемией) улучшалось.

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

Переломы костей

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

11.11.2022

Стр 4 из 12

Ингибиторы протонного насоса, особенно при длительном применении (более 1 года) и в высоких дозах, могут умеренно повышать риск перелома шейки бедра, запястья и позвоночника, особенно у пожилых пациентов или пациентов с установленными факторами риска. Исследования свидетельствуют о том, что ингибиторы протонного насоса могут увеличивать общий риск переломов на 10 – 40 %. Определенная часть этого увеличения может быть обусловлена 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.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Применение ингибиторов протонного насоса связано с очень редкими случаями ПККВ. В случае появления патологических изменений, особенно на участках кожи, подвергшихся солнечному излучению, и в случае присоединения атралгии, пациент должен незамедлительно обратиться за медицинской помощью, а медицинский работник должен оценить целесообразность отмены препарата. ПККВ после предшествующего лечения ингибитором протонного насоса может повышать риск ПККВ при применении других ингибиторов протонного насоса.

Влияние на лабораторные показатели

Повышенный уровень хромогранина А (CgA) может искажать результаты исследований на предмет выявления эндокринных опухолей. Чтобы избежать интерференции, лечение препаратом Нольпаза® должно быть прекращено, по крайней мере, за 5 дней до определения уровня CgA (см. раздел 5.1). Если уровни CgA и гастрин не вернулись в диапазон нормальных значений после начального определения, измерение должно быть проведено повторно через 14 дней после прекращения терапии ингибиторами протонного насоса.

Сорбитол.

Каждая кишечнорастворимая таблетка 20 мг содержит 18 мг сорбитола, что эквивалентно 0,24 мг/кг массы тела (при средней массе тела 75 кг).

Каждая кишечнорастворимая таблетка 40 мг содержит 36 мг сорбита, что эквивалентно 0,48 мг/кг массы тела (при средней массе тела 75 кг).

Натрий

Нольпаза® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства с всасыванием, зависящим от pH желудка

В связи с выраженным и длительным подавлением желудочной секреции Нольпаза® может препятствовать всасыванию лекарственных средств, биодоступность которых зависит от pH желудка, например, некоторых азольных противогрибковых средств, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, а также других препаратов, таких как эрлотиниб.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Совместное применение Нольпазы® противопоказано с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), для которых абсорбция зависит от показателя внутрижелудочного pH, в связи со значительным снижением их биодоступности (см. раздел 4.4).

Если избежать комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибитором протонного насоса не представляется возможным, рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение (например, контроль вирусной нагрузки). Не следует превышать дозу Нольпазы® 20 мг в сутки. Может потребоваться коррекция дозы ингибиторов протеазы ВИЧ.

Кумариновые антикоагулянты (фенпрокумон или варфарин)

Совместное применение Нольпазы® с варфарином или фенпрокумоном не влияло на фармакокинетику варфарина, фенпрокумона или международное нормализованное отношение (МНО). Однако сообщалось об увеличении МНО и протромбинового времени у пациентов, принимавших

одновременно варфарин или фенпрокумон с другими ингибиторами протонного насоса. Увеличение МНО или протромбинового времени может приводить к кровотечению или даже смерти. У пациентов, получающих Нольпазу® и варфарин или фенпрокумон, может потребоваться мониторинг на предмет повышения МНО или протромбинового времени.

Метотрексат

При одновременном приеме высоких доз метотрексата (например, 300 мг) с ингибиторами протонного насоса у некоторых пациентов отмечалось повышение уровня метотрексата. Поэтому в тех случаях, когда используется метотрексат в высоких дозах, например при раке и псориазе, может потребоваться временное прекращение приема пантопразола.

Другие исследования взаимодействия

Нольпаза® в значительной степени метаболизируется в печени с участием системы ферментов цитохрома P450. Основным метаболическим путем является деметилирование с участием CYP2C19, другие метаболические пути включают окисление с участием CYP3A4. Не выявлено клинически значимых взаимодействий пантопразола с препаратами, метаболизм которых протекает указанными путями, такими как карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин, и оральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол. Однако нельзя исключить взаимодействие пантопразола с другими веществами, которые метаболизируются той же ферментной системой.

Результаты ряда исследований взаимодействия указывают, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, метаболизируемых CYP1A2 (таких как кофеин, теофиллин), CYP2C9 (таких как пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (таких как метопролол), CYP2E1 (таких как этанол) и не изменяет р-гликопротеинзависимую абсорбцию дигоксина.

Не было выявлено взаимодействий при одновременном применении с антацидами.

Исследования взаимодействия были проведены также с назначаемыми совместно с пантопразолом антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин). Никаких клинически значимых взаимодействий обнаружено не было.

Препараты, ингибирующие или индуцирующие CYP2C19

Ингибиторы CYP2C19, такие как флувоксамин, могут повышать системное воздействие пантопразола. Может потребоваться снижение дозы у пациентов, которые длительное время получают высокие дозы пантопразола, или у тех, у кого имеется печеночная недостаточность. Индукторы ферментов, влияющие на CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и зверобой (*Hypericum perforatum*), могут снижать плазменные концентрации ингибиторов протонного насоса, подвергающихся метаболизму посредством этих ферментных систем.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Небольшое количество данных по использованию Нольпазы® у беременных женщин (300-1000 случаев) указывают на отсутствие токсичности, вызывающей пороки развития, или токсичности для плода/новорожденного. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Нольпазу® не следует использовать при отсутствии явной необходимости.

Лактация

Исследования на животных продемонстрировали, что пантопразол попадает в грудное молоко. Сообщалось о попадании в грудное молоко человека. Следовательно, решение о продолжении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении терапии Нольпазой® следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Не было выявлено доказательств снижения фертильности после введения пантопразола в исследованиях на животных (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

11.11.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 6 из 12

Могут встречаться побочные реакции, такие как головокружение и нарушение зрения (см. раздел 4.8). При возникновении таких реакций, пациенты не должны управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Около 5% пациентов испытывают нежелательные реакции.

В представленной таблице побочные реакции разделены по частоте встречаемости:

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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

Для всех нежелательных реакций, о которых сообщалось по результатам пострегистрационного использования, невозможно определить частоту, поэтому они приведены с указанием «частота неизвестна».

Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции с пантопразолом на основании клинических исследований и в пострегистрационном периоде

Системы органов/частота	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Агранулоцитоз	Тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок)		
Нарушения метаболизма и питания			Гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицеридов, холестерина), изменения массы тела		Гипонатриемия, гипомагниемия (см. раздел 4.4), гипокальциемия ¹ , гипокалиемия ¹
Психические нарушения		Нарушения сна	Депрессия (и ухудшение)	Дезориентация (и ухудшение)	Галлюцинации, спутанность сознания (особенно у предрасположенных пациентов, а также ухудшение существующих симптомов)
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение	Вкусовые нарушения		Парестезия
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения, помутнение зрения		
Желудочно-кишечные нарушения	Полипы желудка (доброкачественные)	Диарея, тошнота, рвота, метеоризм и вздутие живота, запор, сухость во рту, боль и дискомфорт в области живота			Микроскопический колит

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γ ГПТ)	Повышение уровня билирубина		Повреждение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь/экзантема/высыпания, зуд	Крапивница, ангионевротический отек		Синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность, подострая кожная красная волчанка (см. раздел 4.4), реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной тканей		Перелом костей запястья, шейки бедра, позвоночника (см. раздел 4.4)	Артралгия, миалгия		Мышечные спазмы ²
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Интерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения, утомляемость и недомогание	Повышение температуры тела, периферический отек		

¹ Гипокальциемия и/или гипокалиемия могут быть следствием гипомagneмией (см. раздел 4.4).

² Мышечные спазмы вследствие нарушения электролитного баланса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза. В Республике Беларусь – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29

4.9 Передозировка

11.11.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 8 из 12

Симптомы

Симптомы передозировки пантопразолом неизвестны. Дозы пантопразола до 240 мг, вводимые внутривенно в течение более 2 минут, хорошо переносятся.

Лечение

Поскольку пантопразол интенсивно связывается с белками плазмы, он тяжело диализуется. В случае передозировки с клиническими признаками интоксикации, никаких конкретных терапевтических рекомендаций не может быть сделано, кроме симптоматического и поддерживающего лечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Лекарственные средства для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности. Ингибиторы протонного насоса. Код АТХ [A02BC02].

Механизм действия

Пантопразол представляет собой замещенный бензимидазол, который ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке посредством специфической блокады протонного насоса париетальных клеток.

Пантопразол преобразуется в активную форму в кислой среде в париетальных клетках, где он ингибирует ферменты H^+ , K^+ -АТФ-азы, т.е. конечную стадию производства соляной кислоты в желудке.

Ингибирование зависит от дозы и влияет как на базальную, так и на стимулированную секрецию кислоты. У большинства пациентов за 2 недели достигается исчезновение симптомов изжоги и кислотного рефлюкса. Как и другие ингибиторы протонной помпы и H_2 -рецептора, пантопразол снижает кислотность в желудке и тем самым увеличивает уровень гастрина пропорционально снижению кислотности. Увеличение гастрина является обратимым. Поскольку пантопразол связывается с ферментом, дистальным по отношению к рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект одинаковый независимо от пути введения активного вещества, перорально или внутривенно.

Фармакодинамические эффекты

Значение гастрина натошак увеличивается при приеме пантопразола. При краткосрочном использовании в большинстве случаев он не превышает верхний предел нормы. При длительном лечении в большинстве случаев уровни гастрина удваиваются. Однако чрезмерное увеличение происходит только в отдельных случаях. В результате в малом количестве случаев длительного лечения наблюдается легкое или умеренное увеличение числа специфических эндокринных клеток (ECL) в желудке (от простой до аденоматоидной гиперплазии). Однако, согласно исследованиям, проведенным до настоящего времени, у людей не наблюдалось образование карциноидных предшественников (атипическая гиперплазия) или карциноидов желудка, которые были обнаружены в экспериментах на животных (см. раздел 5.3).

Во время лечения антисекреторными лекарственными средствами уровень сывороточного гастрина увеличивается в ответ на снижение секреции кислоты. Кроме того, уровень хромогранина CgA увеличивается за счет снижения кислотности желудка. Повышенный уровень CgA может влиять на результаты исследований обнаружения нейроэндокринных опухолей.

Имеющиеся опубликованные данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов протонного насоса должно быть прекращено в течение 5 дней - 2 недель до измерения уровня CgA. Это позволяет вернуть уровень CgA в диапазон нормальных значений, которые могут быть слегка увеличены после лечения ингибиторами протонного насоса.

По результатам исследований на животных нельзя полностью исключить влияние долгосрочного применения Нольпазы[®], превышающего один год, на эндокринные параметры щитовидной железы.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Пантопразол быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме крови при пероральном применении достигается уже после первой дозы 20 мг. В среднем, примерно через 2,0-2,5 часа достигается максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}), составляющая приблизительно 1-1,5 мкг/мл, и данные значения остаются постоянными после повторных приемов. Фармакокинетические параметры остаются постоянными после многократного применения препарата. В диапазоне доз 10 – 80 мг плазменная кинетика пантопразола фактически является линейной как после перорального, так и после внутривенного введения. Абсолютная биодоступность для таблеток была установлена на уровне приблизительно 77%. Одновременный прием пищи не оказал влияния на биодоступность (AUC или C_{max}), но увеличил вариабельность латентного периода.

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 0,15 л/кг и связывание с белками плазмы составляет приблизительно 98%.

Биотрансформация

Метаболизируется почти исключительно в печени. Основным путем метаболизма является деметилирование с участием CYP2C19, с последующим конъюгированием с сульфатом; другие метаболические пути включают окисление с участием CYP3A4.

Элиминация

Клиренс составляет около 0,1 л/ч/кг, а конечный период полувыведения - около 1 часа. Описаны несколько случаев замедленной элиминации. В связи со специфическим связыванием пантопразола с протонным насосом париетальной клетки период полувыведения не коррелирует с более длительным периодом действия (ингибирование секреции кислоты).

Основной путь выведения (около 80%) – через почки в виде метаболитов пантопразола; остальная часть выводится с калом. Основным метаболитом в плазме крови и моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (около 1,5 ч) не существенно длиннее, чем у пантопразола.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Снижение дозы не требуется пациентам с нарушенной функцией почек (включая пациентов на диализе). Как и у здоровых людей, у них период полувыведения пантопразола короткий. Выводится при диализе только небольшая часть препарата. Хотя основной метаболит имеет более длительный период полувыведения (2-3 часа), выведение остается быстрым и накопления не происходит.

Печеночная недостаточность

Хотя у пациентов с циррозом печени (классы по Чайлд-Пью А и В) период полувыведения увеличился до 3-6 часов, а значения AUC увеличились в 3-5 раз, C_{max} увеличилась лишь в 1,3 раза по сравнению со здоровыми субъектами.

Пожилые люди

Небольшое увеличение AUC и C_{max} у пожилых добровольцев по сравнению с более молодыми пациентами не имело клинического значения.

Медленные метаболизаторы

Примерно 3% европейской популяции не имеют функционального CYP2C19 фермента и называются слабыми метаболизаторами. У этих лиц метаболизм пантопразола вероятно катализируется CYP3A4. После однократного назначения 40 мг пантопразола средняя AUC была примерно в 6 раз больше у слабых метаболизаторов, чем у лиц с функционирующим CYP2C19 ферментом

(сильные метаболизаторы). Средние C_{max} повышались примерно на 60%. Эти данные не влияют на схему дозирования пантопразола.

Дети

После однократного назначения внутрь 20 или 40 мг пантопразола детям 5 – 16 лет AUC и C_{max} находились в диапазоне соответствующих значений у взрослых. После однократного назначения внутривенно 0,8 или 1,6 мг/кг пантопразола детям 2 – 16 лет значимой связи между клиренсом пантопразола и возрастом или весом не было. AUC и объем распределения соответствовал данным, полученным у взрослых.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для людей на базе традиционных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторной дозы и генотоксичности.

В двухлетнем исследовании канцерогенности у крыс были обнаружены нейроэндокринные новообразования. Кроме того, в одном исследовании были обнаружены плоскоклеточные папилломы в преджелудке у крыс. Механизм вызывания образования карциноидов желудка замещенными бензимидазолами был тщательно исследован и позволяет сделать вывод о том, что он является вторичной реакцией на глобально повышенный уровень гастрина в сыворотке крови, возникающий у крысы во время длительного лечения высокой дозой.

В двухлетних исследованиях грызунов было обнаружено увеличение количества опухолей печени у крыс (только в одном исследовании крысы) и у самок мышей и было связано с высокой скоростью метаболизма пантопразола в печени.

Небольшое увеличение неопластических изменений щитовидной железы наблюдалось в группе крыс, получавших самую высокую дозу (200 мг/кг) в одном двухлетнем исследовании. Возникновение этих новообразований связано с вызванными пантопразолом изменениями в расщеплении тироксина в печени крыс. Поскольку терапевтическая доза у человека низкая, побочные эффекты со стороны щитовидной железы не ожидаются.

В перипостнатальном исследовании репродуктивной функции крыс, предназначенном для оценки развития костной системы, признаки токсичности для потомства (смертность, более низкая средняя масса тела, более низкая средняя прибавка массы тела и снижение роста костей) наблюдались при воздействии (C_{max}), примерно в 2 раза превышающем клиническое воздействие на человека. К концу фазы восстановления костные параметры были одинаковыми во всех группах, а масса тела также имела тенденцию к обратимости после периода восстановления без препарата. О повышенной смертности сообщалось только у крысят при отлучении от вскармливания в возрасте до 21 дня, что, по оценкам, соответствует младенцам в возрасте до 2 лет. Актуальность этого вывода для педиатрической популяции неясна. Предыдущее перипостнатальное исследование на крысах при немного более низких дозах не выявило нежелательных эффектов при дозе 3 мг/кг по сравнению с низкой дозой 5 мг/кг в этом исследовании.

Исследования не выявили признаков нарушения фертильности или тератогенных эффектов.

Проницаемость плаценты была исследована у крысы и, как было установлено, увеличивалась в течение беременности. В результате концентрация пантопразола у плода увеличивалась незадолго до рождения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: ядро: маннит, кросповидон, натрия карбонат, сорбит (E420), кальция стеарат; первое покрытие: гипромеллоза (2,4 – 3,6 mPas), повидон K25, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), пропиленгликоль; второе покрытие: метакриловой кислоты – этилакрилата сополимер (1:1) дисперсия 30 % (содержит метакриловой кислоты – этилакрилата сополимер, воду, натрия лаурилсульфат, полисорбат 80), тальк, макрогол 6000.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

11.11.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 11 из 12

6.3 Срок годности

5 лет

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

14 таблеток кишечнорастворимых 20 мг в блистере (ОПА/А1/ПВХ фольга, алюминиевая фольга).

2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

14 таблеток кишечнорастворимых 40 мг в блистере (ОПА/А1/ПВХ фольга, алюминиевая фольга).

1 или 2 блистер с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

