

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нольпаза, 20 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой
Нольпаза, 40 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пантопразол.

Нольпаза, 20 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг пантопразола (в виде пантопразола натрия сесквигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбит и натрий (см. раздел 4.4.).

Нольпаза, 40 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг пантопразола (в виде пантопразола натрия сесквигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбит и натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Нольпаза, 20 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет

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

Взрослые в возрасте от 18 лет

- 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, 40 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет

- Рефлюкс-эзофагит.

Взрослые в возрасте от 18 лет

- Эрадикация *Helicobacter 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

Режим дозирования

Нольпаза, 20 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет

Симптоматическая ГЭРБ

Рекомендованная доза – 1 таблетка препарата Нольпаза 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 препаратом Нольпаза 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 препарата Нольпаза 20 мг в сутки, при обострении – 40 мг в сутки (в этом случае может быть использован препарат Нольпаза, 40 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой). При купировании симптомов обострения доза может быть уменьшена до 20 мг препарата Нольпаза в сутки.

Взрослые в возрасте от 18 лет

Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВП у пациентов с риском, нуждающихся в продолжительном приеме НПВП

Рекомендуемая доза – 1 таблетка препарата Нольпаза 20 мг в сутки.

Нольпаза, 40 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет

Рефлюкс-эзофагит

Рекомендуемая доза – 1 таблетка препарата Нольпаза в сутки. В индивидуальных случаях доза может быть увеличена до 2 таблеток препарата Нольпаза в сутки, особенно при отсутствии ответа на другое лечение. Продолжительность лечения обычно в течение 4 недель, при необходимости увеличивают до 8 недель.

Взрослые в возрасте от 18 лет

*Эрадикация *Helicobacter 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 препарата Нольпаза два раза в сутки
+ 1000 мг амоксициллина два раза в сутки
+ 500 мг кларитромицина два раза в сутки
- б) 1 таблетка препарата Нольпаза два раза в сутки
+ 400–500 мг метронидазола (или 500 мг тинидазола) два раза в сутки
+ 250–500 мг кларитромицина два раза в сутки
- в) 1 таблетка препарата Нольпаза два раза в сутки
+ 1000 мг амоксициллина два раза в сутки
+ 400–500 мг метронидазола (или 500 мг тинидазола) два раза в сутки

Вторую таблетку препарата Нольпаза 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 препарата Нольпаза в сутки (в индивидуальных случаях доза может быть увеличена до 2 таблеток препарата Нольпаза в сутки, особенно при отсутствии ответа на другое лечение). Продолжительность лечения обычно составляет 4 недели при необходимости увеличивают до 8 недель.

Язва двенадцатиперстной кишки

1 таблетка препарата Нольпаза в сутки (в индивидуальных случаях доза может быть увеличена до 2 таблеток препарата Нольпаза 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 препарата Нольпаза 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

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы у лиц пожилого возраста не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекция 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 в возрасте до 12 лет

Препарат Нольпаза не рекомендуется применять у детей младше 12 лет в связи с ограниченными данными по безопасности и эффективности в данной возрастной группе.

Способ применения

Таблетки не следует разжевывать и измельчать. Таблетки необходимо проглатывать целиком и запивать достаточным количеством жидкости. Препарат принимают за один час перед приемом пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пантопразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Печеночная недостаточность

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

Одновременное применение с НПВП

Применение препарата Нольпаза 20 мг для профилактики возникновения язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной 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 массы тела, 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 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)

Не рекомендуется одновременное применение препарата Нольпаза 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 B₁₂

Пантопразол, как и все антисекреторные средства, может снижать абсорбцию витамина B₁₂ (цианокобаламин) вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать у больных со сниженными запасами данного витамина 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

Применение препарата Нольпаза может привести к незначительному увеличению риска развития бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта, вызванных такими бактериями, как *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении пантопразола были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включающие многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел 4.8.).

При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным медицинским наблюдением.

При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии этих нежелательных реакций, следует немедленно прекратить прием препарата Нольпаза и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения.

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 симптомы гипомагниемии, как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, которые могут появляться незаметно и могут быть не распознаны. 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 связанными 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 гипомагниемию (например, диуретики).

Переломы костей

Ингибиторы протонного насоса, особенно при длительном применении (более 1 года) и высоких дозах, могут умеренно повышать риск перелома шейки бедра, запястья и позвоночника, особенно у пациентов пожилого возраста 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 артралгии, пациент должен незамедлительно обратиться за медицинской помощью, а медицинский работник – 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.

Вспомогательные вещества

Сорбит (E420)

Данный лекарственный препарат содержит 18 мг сорбита в каждой таблетке 20 мг и 36 мг сорбита в каждой таблетке 40 мг

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку (20 мг и 40 мг), то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты с всасыванием, зависящим от pH желудка

В связи с выраженным и длительным подавлением желудочной секреции препарат 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 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.).

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 препарата Нольпаза 20 мг в сутки. Может потребоваться коррекция дозы ингибиторов протеазы ВИЧ.

Кумариновые антикоагулянты (фенопрокумон или варфарин)

Совместное применение препарата Нольпаза 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 препарат Нольпаза 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 концентрации метотрексата в плазме крови. Поэтому в тех случаях, когда используется метотрексат в высоких дозах, например при раке и псориазе, может потребоваться временное прекращение приема пантопразола.

Другие исследования взаимодействия

Препарат Нольпаза в значительной степени метаболизируется в печени с участием системы изоферментов цитохрома P450. Основным метаболическим путем является деметилирование с участием изофермента CYP2C19, другие метаболические пути включают окисление с участием изофермента 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 изоферментами: 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 изофермента 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 изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут снижать плазменные концентрации ингибиторов протонного насоса, подвергающихся метаболизму посредством этих ферментных систем.

Влияние на лабораторные показатели

Имеются сообщения о ложноположительных результатах некоторых скрининговых тестов мочи на тетрагидроканнабинол у пациентов, принимающих пантопразол. Для подтверждения положительных результатов следует рассмотреть альтернативный метод диагностики.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Средний объем данных о применении пантопразола у беременных женщин (300–1000 случаев) свидетельствует об отсутствии пороков развития и фето- и (или) неонатальной токсичности. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность. Препарат Нольпаза не следует применять при отсутствии явной необходимости.

Лактация

Исследования, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении пантопразола в грудное молоко. Данных о проникновении пантопразола в грудное молоко человека недостаточно, однако сообщалось о проникновении в грудное молоко человека. Не исключен риск для новорожденных/младенцев. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Нольпаза, принимая во внимание 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

Препарат Нольпаза не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Могут встречаться нежелательные 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

Резюме профиля безопасности

У около 5 % пациентов отмечались нежелательные реакции.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко (< 1/10 000);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательных реакций указаны в порядке уменьшения серьезности. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 1. Нежелательные реакции с пантопразолом в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде

СОК	Частота развития				
	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	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) Изменение массы тела	-	Гипонатриемия Гипомагниемия Гипокальциемия ¹ Гипокалиемия ¹
Психические нарушения	-	Нарушение 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	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Полипы желудка (доброкачественные)	Диарея Тошнота/рвота Вздутие живота и метеоризм Запор Сухость слизистой	-	-	Микроскопический колит

		оболочки полости рта Дискомфорт и боль в животе			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	Повышение уровня «печеночных» ферментов (трансаминаз, γ- глутамилтрансфе- разы)	Повышение уровня билирубина	-	Гепатоцеллюляр- ные повреждения Желтуха Гепатоцеллюляр- ная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Экзантема/сыпь Зуд	Крапивница Ангioneвротический отек	-	Злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса- Джонсона) Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) Экссудативная многоформная эритема Светочувстви- тельность ПККВ (см. раздел 4.4.)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной тканей	-	Перелом костей запястья, шейки бедря, позвоночника (см. раздел 4.4.)	Артралгия Миалгия	-	Мышечные спазмы ²
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	-	-	-	Тубулоинтерсти- циальный нефрит (с возможным прогрессировани- ем 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 Периферические отеки	-	-

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

² Спазм мышц вследствие нарушения электролитного дисбаланса

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21 92 86

Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Поскольку пантопразол интенсивно связывается с белками плазмы крови, 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: средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); 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 $H^+ / K^+ -ATP$ -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 натощак 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 5–14 дней 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 препарата Нольпаза, 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 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 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 крови 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 пантопразола с протонным насосом париетальной клетки $T_{1/2}$ не коррелирует с более длительным периодом действия (ингибирование секреции кислоты).

Основной путь выведения (около 80 %) – через почки в виде метаболитов пантопразола; остальная часть выводится через кишечник. Основным метаболитом в плазме крови и моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. $T_{1/2}$ основного метаболита (около 1,5 ч) незначительно длиннее, чем у пантопразола.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Снижение дозы не требуется пациентам с нарушением функцией почек (включая пациентов на диализе, который удаляет лишь незначительные количества пантопразола). Как и у здоровых людей, у них $T_{1/2}$ пантопразола короткий. Хотя основной метаболит имеет более длительный $T_{1/2}$ (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.

Лица пожилого возраста

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

Медленные метаболизаторы

Примерно 3 % европейской популяции не имеют функционального изофермента CYP2C19 фермента и называются слабыми метаболизаторами. У этих лиц метаболизм пантопразола, вероятно, катализируется изоферментом CYP3A4. После однократного назначения 40 мг пантопразола средняя AUC была примерно в 6 раз больше у слабых метаболизаторов, чем у лиц с функционирующим изоферментом CYP2C19 (сильные метаболизаторы). Средние $C_{\max}$ повышались примерно на 60 %. Эти данные не влияют на схему дозирования пантопразола.

Дети

После однократного назначения внутрь 20 мг 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 массой тела 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 повторных доз 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 образования карциноидов желудка замещенными бензимидазолами был тщательно исследован и позволяет сделать вывод о том, что он является вторичной реакцией на глобально повышенную концентрацию гастрина в сыворотке крови, возникающий у крысы во время длительного лечения высокой дозой.

В двухлетних исследованиях у грызунов было обнаружено увеличение количества опухолей печени у крыс 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, нежелательные реакции со стороны щитовидной железы не ожидаются.

В перипостнатальном исследовании репродуктивной функции крыс, проводимом 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 крыс 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

Ядро

Маннит (Е421)
Кросповидон
Натрия карбонат
Сорбит (Е420)
Кальция стеарат

Первое покрытие

Гипромеллоза (2,4 – 3,6 mPas)
Повидон К25
Титана диоксид (Е171)
Железа оксид желтый (Е172)
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

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки

Нольпаза, 20 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/Ал/ПВХ фольга, алюминиевая фольга). 2 или 4 блистера с листком-вкладышем в пачке картонной.

Нольпаза, 40 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/Ал/ПВХ фольга, алюминиевая фольга). 1, 2 или 4 блистера с листком-вкладышем в пачке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Телефон: +7 (727) 311 08 09

Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Телефон: +374 11 560011

Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Телефон: +996 (312) 66 22 50
Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№005838-РГ-ВУ
ЛП-№(005838)-(ГП-RU)
ЛП-№(005838)-(ГП-AM)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Нольпаза доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нольпаза, 20 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пантопразол.

Каждая таблетка содержит 20 мг пантопразола (в виде пантопразола натрия сесквигидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбит и натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нольпаза показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для краткосрочного лечения симптомов рефлюкса (например, изжоги, кислой 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 недели 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 пациентов пожилого возраста или у пациентов с нарушениями функции почек или печени не требуется.

Дети

Препарат Нольпаза не рекомендуется применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет из-за недостаточности данных по безопасности и эффективности.

Способ применения

Таблетки не следует разжевывать и измельчать. Таблетки необходимо проглатывать целиком и запивать достаточным количеством жидкости. Препарат принимают перед едой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пантопразолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (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 массы тела, анемия, желудочно-кишечные кровотечения, дисфагия, постоянная рвота или рвота с кровью, поскольку пантопразол может облегчить симптомы и задержать диагностику тяжелого состояния. В этих случаях следует исключить злокачественные образования;
- если в анамнезе пациента имеется язва желудка или операции на желудочно-кишечном тракте;
- если пациент находится на продолжительном симптоматическом лечении диспепсии или изжоги в течение 4 и более недель;
- если у пациента желтуха, нарушение функции печени или заболевания печени;
- если присутствуют другие серьезные заболевания, влияющие на общее состояние организма;
- если 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 пантопразолом принимать другой ингибитор протонного насоса или антагонист H₂-рецепторов.

Пациентам следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать препарат Нольпаза, если им необходимо проведение эндоскопии или уреазного дыхательного теста.

Пациентам следует разъяснить, что прием препарата не приведет к немедленному облегчению симптомов. Облегчение симптомов может начаться примерно через день с начала лечения пантопразолом, но, возможно, потребуется принимать препарат в течение 7 дней для достижения полного исчезновения изжоги. Пациенты не должны принимать пантопразол 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*.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении пантопразола были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включающие многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел 4.8.).

При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным медицинским наблюдением.

При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии этих нежелательных реакций, следует немедленно прекратить прием препарата Нольпаза и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Применение ингибиторов протонного насоса связано с очень редкими случаями ПККВ. Пациент должен быть проинформирован, что в случае появления патологических изменений, особенно на участках кожи, подверженных воздействию ультрафиолетового излучения солнца, и в случае присоединения артралгии, немедленно обратиться за медицинской помощью, а медицинский работник должен оценить целесообразность отмены препарата Нольпаза. ПККВ после предшествующего лечения ингибитором протонного насоса может увеличить риск развития 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 препарата Нольпаза следует прекратить как минимум за 5 дней перед определением CgA (см. раздел 5.1.). Если уровни CgA и гастрина не вернулись в диапазон нормальных значений после первоначального измерения, измерение следует повторить через 14 дней после прекращения лечения ингибиторами протонного насоса.

Препарат Нольпаза предназначен 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 пациентов пожилого возраста 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 клиническим рекомендациям 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 3 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 принимать ингибиторы протонного насоса совместно с дигоксином или лекарственными средствами, вызывающими гипомагниемию (например, диуретики), следует рассмотреть возможность определения уровня содержания магния в плазме крови перед началом и периодически во время лечения.

Вспомогательные вещества

Сорбит (E420)

Данный лекарственный препарат содержит 18 мг сорбита в каждой таблетке.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты с рН-зависимой фармакокинетикой абсорбции

Препарат Нольпаза может снижать абсорбцию активных действующих веществ, биодоступность которых зависит от рН 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 рН, 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, фенпрокумон 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 концентрации метотрексата в плазме крови. 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 изоферментов 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.

Влияние на лабораторные показатели

Имеются сообщения о ложноположительных результатах некоторых скрининговых тестов мочи на тетрагидроканнабинол у пациентов, принимающих пантопразол. Для подтверждения положительных результатов следует рассмотреть альтернативный метод диагностики.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточных 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. Препарат Нольпаза 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

Препарат Нольпаза не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Однако могут встречаться нежелательные 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

Резюме профиля безопасности

У около 5 % пациентов отмечались нежелательные реакции.

Табличное резюме нежелательных реакций

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях с пантопрозолом.

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательных реакций указаны в порядке уменьшения серьезности. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

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

СОК	Частота развития				
	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	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) Изменение массы тела	-	Гипонатриемия Гипомагниемия Гипокальциемия ¹ Гипокалиемия ¹
Психические нарушения	-	Нарушение 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	-	-
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Полипы желудка (доброка- чествен- ные)	Диарея Тошнота/рвота Вздутие живота и метеоризм Запор Сухость слизистой оболочки полости рта Дискомфорт и боль в животе	-	-	Микроскопиче- ский колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	Повышение уровня «печеночных» ферментов (трансаминаз, γ- глутамилтрансфе- разы)	Повышение уровня билирубина	-	Повреждения гепатоцитов Желтуха Гепатоцеллюляр- ная недостаточнос- ть
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Экзантема/сыпь Зуд	Крапивница Ангионевротический отек	-	Злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса- Джонсона) Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) Экссудативная многоформная эритема Светочувстви- тельность ПККВ (см. раздел 4.4.)
Нарушения со стороны мышечной, костной	-	Перелом костей запястья, шейки бедря, позвоночника	Артралгия Миалгия	-	

и соединительной тканей					
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	-	-	-	Тубулоинтерстициальный 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 Периферические отеки	-	-

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21 92 86

Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Поскольку пантопризол интенсивно связывается с белками плазмы крови, 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: средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ: A02BC02.

Механизм действия

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

Пантопризол преобразуется в активную форму, циклический сульфенамид, в кислой среде в париетальных клетках, где он ингибирует ферменты $H^+ - K^+ - ATP$ -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. Пантопризол снижает кислотность в желудке и тем самым увеличивает уровень гастрина пропорционально снижению кислотности. Увеличение гастрина является обратимым. Поскольку пантопризол 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 натощак 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 –14 дней до измерения уровня CgA. Это позволяет вернуть уровень CgA 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 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 пантопразола. 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 пантопразол превосходит плацебо и антагонисты H₂-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

Линейность (нелинейность)

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

Абсорбция

Пантопразол 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 крови 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 пантопразола с протонным насосом париетальной клетки $T_{1/2}$ не коррелирует с более длительным периодом действия (ингибирование секреции кислоты).

Основной путь выведения (около 80 %) – через почки в виде метаболитов пантопразола; остальная часть выводится через кишечник. Основным метаболитом в плазме крови и моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. $T_{1/2}$ основного метаболита (около 1,5 ч) незначительно длиннее, чем у пантопразола.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Снижение дозы не требуется пациентам с нарушением функции почек (включая пациентов на диализе, который удаляет лишь незначительные количества пантопразола). Как и у здоровых людей, у них $T_{1/2}$ пантопразола короткий. Хотя основной метаболит имеет более длительный $T_{1/2}$ (2–3 часа), выведение остается быстрым и накопления не происходит.

Печеночная недостаточность

После приема пантопразола пациентами с нарушениями функции печени (классы по Чайлд-Пью, А, В и С) $T_{1/2}$ 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.

Лица пожилого возраста

Небольшое увеличение AUC и $C_{\max}$ у добровольцев пожилого возраста 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 повторных доз 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 образования карцином желудка замещенными бензимидазолами был тщательно исследован и позволяет сделать вывод о том,

что он является вторичной реакцией на глобально повышенную концентрацию гастрина в сыворотке крови, возникающий у крысы во время длительного лечения высокой дозой.

В двухлетних исследованиях у грызунов было обнаружено увеличение количества опухолей печени у крыс 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, нежелательные реакции со стороны щитовидной железы не ожидаются.

В перипостнатальном исследовании репродуктивной функции крыс, проводимом 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 крыс 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

Ядро

Маннит (E421)
Кросповидон
Натрия карбонат
Сорбит (E420)
Кальция стеарат

Первое покрытие

Гипромеллоза (2,4 – 3,6 mPas)
Повидон K25
Титана диоксид (E171)
Железа оксид желтый (E172)
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

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/Ал/ПВХ фольга, алюминиевая фольга). 1 блистер с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Телефон: +7 (727) 311 08 09

Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Телефон: +374 11 560011

Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Телефон: +996 (312) 66 22 50

Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№005838-РГ-BY

ЛП-№(005838)-(ГП-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «без рецепта».

Общая характеристика лекарственного препарата Нольпаза доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации).