

## **Состав**

*действующее вещество:* пантопразол;

1 гастрорезистентная таблетка содержит 20 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки гастрорезистентные.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы протонной помпы. Код АТХ А02В С02.

## **Фармакодинамика**

Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое влияние на протонной помпы париетальных клеток.

Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде, а именно - в париетальных клетках, где ингибирует фермент  $H^+ - K^+ - ATФазы$ , то есть блокирует конечный этап выработки соляной кислоты в желудке.

Ингибирование зависит от дозы и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты.

Лечение пантопразолом, как и другими ингибиторами протонной помпы (ИПП) и ингибиторами  $H_2$ -рецепторов, снижает кислотность в желудке и таким образом

увеличивает секрецию гастрина пропорционально уменьшению кислотности. Увеличение секреции гастрина является обратимым. Поскольку пантопразол связывает фермент дистально по отношению к клеточному рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолином, гистамином, гастрином). Эффективность препарата одинакова при пероральном применении или внутривенном введении.

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

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

## **Фармакокинетика**

Пантопразол быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается даже после приема одной дозы 40 мг. В среднем максимальная концентрация в плазме крови 2-3 мкг / мл достигается в течение 2,5 часа после приема и остается постоянной также после многократного введения. Объем распределения составляет примерно 0,15 л / кг, а клиренс - около 0,1 л / ч / кг.

Период полувыведения составляет примерно 1 час. В случаях выводе был продлен. Благодаря специфическому связыванию пантопразола с протонной

помпой париетальных клеток период полувыведения не соотносится с более продленной продолжительностью действия.

Фармакокинетика не меняется после однократного или многократного приема. При дозах от 10 до 80 мг кинетика пантопразола в плазме крови является линейной как после перорального, так и после внутривенного введения.

Связывание пантопразола с белками плазмы крови составляет 98%. Препарат почти полностью метаболизируется в печени. Главным путем выведения почки - примерно 80% метаболитов пантопразола; остальные выделяется с калом. Основным метаболитом как в плазме крови, так и в моче дисметилпантопразол, который соединяется с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (примерно 1,5 часа) ненамного длиннее, чем пантопразола.

Биодоступность. После приема внутрь пантопразол всасывается полностью. Биодоступность таблетки составляет примерно 77%. Прием пищи не оказывает никакого влияния на значение площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC), максимальную концентрацию в плазме крови и биодоступность; происходит только изменение в начале действия.

#### Характеристика особых групп пациентов

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

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

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

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

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

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

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

## **Показания**

*Взрослые и дети старше 12 лет.*

- Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
- Длительное лечение и профилактика рецидивов рефлюкс-эзофагита.

*Взрослые.*

- Профилактика образования язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванной приемом неселективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов группы риска, которым необходимо применять НПВП в течение длительного времени.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к пантопразолу, производным бензимидазола или к любому другому веществу, входящему в состав препарата.

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

*Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от pH.* В результате полного и длительного ингибирования секреции соляной кислоты пантопразол может влиять на абсорбцию препаратов, для которых значение pH желудочного

сока является важным фактором их биодоступности (например, некоторых противогрибковых препаратов, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол или других препаратов, таких как эрлотиниб).

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

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

*Непрямые антикоагулянты(фенпрокумон и варфарин).*

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

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

Исследования других взаимодействий

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

Исследования с лекарственными средствами, которые также метаболизируются с помощью этих путей, такими как карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин, фенпрокумон и оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол, не выявили клинически значимых взаимодействий.

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

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

*Не выявлено взаимодействия с одновременно назначаемыми антацидами.*

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

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

## Особенности применения

### Пациенты с нарушением функции печени

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

### Совместное применение с НПВС.

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

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

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

### *Влияние на адсорбцию витамина B12*

Пантопразол может уменьшать всасывание витамина B12 (цианокобаламин) в связи с возникновением гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при пониженной массы тела у пациентов или наличии факторов риска снижения усвоения витамина B12 (цианокобаламин) особенно при длительном лечении или наличии соответствующих клинических симптомов.

### Длительное лечение

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

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

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

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

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

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

достаточное количество витамина D и кальция.

### Желудочно-кишечные инфекции, вызванные бактериями

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

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

### Влияние на результаты лабораторных исследований.

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

### *Информация о вспомогательных веществах*

Препарат Нольпаза® содержит сорбит. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, которые не переносят фруктозу, не следует применять препарат.

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

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

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

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

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

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

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

## **Способ применения и дозы**

Нольпаза®, таблетки гастрорезистентные по 20 мг, следует принимать за 1 час до еды целиком, не разжевывая и не измельчать, запивая водой.

### Рекомендуемая дозировка.

*Взрослые и дети старше 12 лет.*

Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Рекомендуемая доза составляет 20 мг (1 таблетка) препарата Нольпаза® в сутки. Обычно симптомы изжоги проходят в течение 2-4 недель. Если этого срока

недостаточно, лечение продолжают в течение следующих 4-х недель. После исчезновения симптоматики ее рецидивы можно контролировать, используя 20 мг в зависимости от необходимости.

#### *Длительное лечение и профилактика рецидивов рефлюкс-эзофагита.*

Для длительного лечения поддерживающая доза составляет 20 мг (1 таблетка) препарата Нольпаза® в сутки, при обострении заболевания возможно увеличение дозы до 40 мг в сутки. В таком случае рекомендуется прием таблеток Нольпаза® 40 мг. После устранения рецидива дозу снова можно уменьшить до 20 мг в сутки.

#### *Взрослые.*

Профилактика язв желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом неселективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов группы риска, должны принимать НПВС длительное время. Рекомендуемая доза составляет 20 мг (1 таблетка) препарата Нольпаза® в сутки.

*Нарушение функций печени.* Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать дозу 20 мг (1 таблетка) в сутки.

*Нарушение функции почек.* Пациентам с нарушениями функции почек не требуется коррекция дозы.

*Пациентам пожилого возраста* не требуется коррекция дозы.

#### **Дети**

Препарат не следует применять детям до 12 лет.

#### **Передозировка**

Симптомы передозировки неизвестны.

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

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

## **Побочные реакции**

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

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

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Редко агранулоцитоз.

Очень редко лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы.*

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

*Метаболизм и нарушения обмена веществ.*

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

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

*Психические расстройства.*

Нечасто расстройства сна.

Редко депрессия (в том числе обострения).

Очень редко дезориентация (в том числе обострения).

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

*Со стороны нервной системы.*

Нечасто: головная боль, головокружение.

Редко: нарушения вкуса.

Неизвестно: парестезии.

*Со стороны органов зрения.*

Редко: нарушение зрения / затуманивание зрения.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто полипы с фундальных желез (доброкачественные).

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

*Со стороны пищеварительной системы.*

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз,  $\gamma$ -ГТ).

Редко: повышение уровня билирубина.

Неизвестно: поражение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: кожная сыпь, сыпь, зуд.

Редко: крапивница, ангионевротический отек.

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

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

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

Редко: артралгия, миалгия.

Неизвестно: спазм мышц <sup>2</sup>.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

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

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Редко гинекомастия.

*Общие расстройства.*

Нечасто астения, усталость, недомогание.

Редко: повышение температуры тела, периферические отеки.

<sup>1</sup>Гипокальциемия одновременно с гипомагниемией.

<sup>2</sup>Спазм мышц как следствие нарушения баланса электролитов.

**Срок годности**

5 лет.

**Условия хранения**

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

**Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).