

## **Состав**

*действующее вещество:* пантопразол;

1 флакон содержит пантопразола 40 мг (в виде пантопразола натрия сесквигидрата);

*вспомогательные вещества:* маннит (E 421), натрия цитрат, натрия гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* белого или почти белого цвета, лиофилизированный, однородный пористый брикет.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы.

Код АТХ А02В С02.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке из-за специфического влияния на протонную помпу париетальных клеток.

Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде париетальных клеток, где блокирует фермент  $H^+K^+-ATPase$ , а именно конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты в желудке. Угнетение является дозозависимым и влияет на базальную и стимулированную секрецию желудочного сока. У большинства пациентов уменьшение симптомов достигается в течение 2 недель. Лечение пантопразолом, как и другими ингибиторами протонной помпы и ингибиторами  $H_2$ -рецепторов, уменьшает уровень кислотности желудка и пропорционально увеличивает выделение гастрина. Увеличение гастрина имеет обратимый характер. Поскольку пантопразол связывается с ферментами, которые отдалены от клеточных рецепторов, он влияет на секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолином, гистамином, гастрином).

Под влиянием пантопразола увеличивается уровень гастрина в состоянии натощак. При краткосрочном применении в большинстве случаев они не превышают верхнюю границу нормы. Во время длительного лечения уровень гастрина удваивается в большинстве случаев. Однако чрезмерное увеличение наблюдалось только в отдельных случаях. Как следствие, происходит незначительное или умеренное увеличение числа специфических эндокринных клеток (ECL) в желудке в большинстве случаев в течение длительного лечения (подобно аденоматоидной гиперплазии).

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 хромогранина А (CgA). Повышенный уровень CgA может влиять на результаты исследований при диагностике нейроэндокринных опухолей. 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 для того, чтобы уровень CgA вернулся в диапазон нормальных значений, поскольку этот показатель может быть повышен после лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП).

## **Фармакокинетика**

### *Общая фармакокинетика*

Фармакокинетика не отличается после однократного или повторного введения. В диапазоне доз 10-80 мг кинетика пантопразола в плазме является линейной как после перорального, так и после внутривенного применения.

### *Распределение*

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

### *Вывод*

Вещество почти исключительно метаболизируется в печени. Основным метаболическим путем является деметилирование с помощью CYP2C19 с последующей конъюгацией сульфата, а другие метаболические пути включают

окисление с помощью CYP3A4. Конечный период полувыведения составляет примерно 1 час, а клиренс - около 0,1 л/ч/кг. Было несколько случаев, когда пациенты имели задержку вывода. Благодаря специфическому связыванию пантопразола с протонной помпы париетальных клеток период полувыведения не соответствует гораздо большей продолжительности действия (угнетение секреции кислоты).

Выведение почками - основной путь выведения (около 80%) для метаболитов пантопразола, остальные выводятся с калом. Основным метаболитом как в плазме, так и в моче дезметилпантопразол, который конъюгируется с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (около 1,5 часа) не является гораздо большим, чем период полувыведения пантопразола.

#### *Характеристики у пациентов/особых групп пациентов:*

Примерно 3% европейцев имеют недостаточность функционального фермента CYP2C19 и называются медленными метаболиторами. У этих лиц метаболизм пантопразола, возможно, катализируется прежде всего CYP3A4. После введения однократной дозы 40 мг пантопразола среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) было примерно в 6 раз выше в медленных метаболиторах, чем у пациентов, которые имели функциональный фермент CYP2C19 (быстрые метаболиторы). Максимальная концентрация в плазме увеличилась примерно на 60%. Эти наблюдения не имеют никакого отношения к дозировке пантопразола.

Для пациентов с нарушениями функции почек (включая пациентов, находящихся на гемодиализе) уменьшение дозы не требуется. Как и у здоровых людей, период полувыведения пантопразола является коротким. Только очень малое количество пантопразола может быть диализовано. Несмотря на то, что период полувыведения основного метаболита несколько возрастает (2-3 часа), он быстро выводится и, следовательно, не накапливается.

Хотя у пациентов с циррозом печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) период полувыведения увеличивается до 7-9 часов и соответственно значения AUC увеличивается в 5-7 раз, максимальная концентрация пантопразола в плазме увеличивается лишь в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

Незначительное увеличение AUC и максимальной концентрации пантопразола в плазме у добровольцев пожилого возраста по сравнению с молодыми также не является клинически значимым.

После однократного введения пантопразола в дозе 0,8 или 1,6 мг/кг детям в возрасте от 2 до 16 лет не было отмечено значимой связи между клиренсом пантопразола и возрасту или массой тела пациента. AUC и объем распределения с данными, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

## **Показания**

1. Рефлюкс-эзофагит.
2. Язва двенадцатиперстной кишки.
3. Язва желудка.
4. Синдром Золлингера-Эллисона и другие гиперсекреторные патологические состояния.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному веществу, производным бензимидазола и компонентам препарата.

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

Действие пантопразола на абсорбцию других лекарственных средств. В результате полного и длительного ингибирования секреции соляной кислоты пантопразол может уменьшать всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH желудочного сока (например, некоторых противогрибковых препаратов, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол или других препаратов, таких как эрлотиниб).

*Препараты против ВИЧ (атазанавир).* Совместное применение ингибиторов протонной помпы с атазанавиром и другими препаратами против ВИЧ, абсорбция которых зависит от pH желудочного сока, может приводить к существенному снижению биодоступности последних и влиять на их эффективность. Поэтому совместное применение ингибиторов протонной помпы с атазанавиром не рекомендуется.

Если 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 сообщалось 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 патологического кровотечения и даже смерти. 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 на псориаз, рекомендуется временно прекратить лечение пантопразолом.

*Другие взаимодействия.* Пантопразол в значительной степени метаболизируется в печени через систему ферментов цитохрома P450. Основной путь метаболизма - деметилирования с помощью CYP19 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 и с 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 целого ряда исследований о возможных взаимодействиях указывают, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, которые метаболизируются с помощью CYP1A2 (например, кофеин, теофиллин), CYP2C9 (например, пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (например, метопролол), CYP2E1 (например, этанол), не влияет на р-гликопротеин, ассоциируется с всасыванием дигоксина.

Не выявлено взаимодействия с одновременно назначаемыми антацидами.

Были проведены исследования взаимодействия пантопразола с одновременно назначаемыми определенными антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин). Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не выявлено.

Лекарственные средства, которые ингибируют или индуцируют CYP2C19. Ингибиторы CYP2C19, такие как флувоксамин, могут увеличивать системное влияние пантопразола. Следует рассмотреть необходимость снижения дозы препарата для пациентов, получающих длительную терапию пантопразолом в

высоких дозах, и для пациентов с нарушениями функции печени. Индукторы ферментов, влияющих на CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут снижать плазменные концентрации ИПП, которые метаболизируются через эти ферментные системы

## **Особенности применения**

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

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

*Имеющиеся тревожные симптомы.* При наличии тревожных симптомов (например, в случае существенной непреднамеренной потери массы тела, периодического рвота, дисфагии, рвота с кровью, анемии, мелены), а также при наличии язвы желудка или подозрения на нее нужно исключить наличие злокачественного процесса, поскольку лечение пантопразолом может маскировать симптомы и отсрочить установление диагноза. Если симптомы сохраняются при адекватном лечении, необходимо провести дополнительное обследование.

*Нарушение функции печени.* Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов. В случае повышения уровня печеночных ферментов лечения необходимо прекратить (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*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»).

*Инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные бактериями.*

Пантопразол, как и другие ингибиторы протонной помпы, может увеличивать количество бактерий, которые обычно присутствуют в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Лечение препаратом может несколько повысить риск возникновения желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими

бактериями, как *Salmonella* и *Campylobacter* или *C. Difficile*.

*Натрий.* Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе, то есть, по сути, является свободным от натрия.

*Гипомагниемия.* Наблюдались случаи тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ИПП, такие как пантопразол, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев в течение года. Могут возникнуть и сначала незаметно развиваться 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 незначительно увеличить риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пациентов пожилого возраста или при наличии других факторов риска. Результаты 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.

*Подострый 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 подострого кожного красной волчанки у пациентов во время предшествующей терапии ингибиторами протонной помпы может повысить риск его развития при применении других ингибиторов протонной помпы.

### *Влияние на результаты лабораторных исследований.*

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

### **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. В таких случаях не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

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

*Беременность.* Опыт применения препарата беременным женщинам ограничен. В ходе исследований репродуктивной функции на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Нольпаза® не следует применять при беременности, кроме случаев крайней необходимости.

*Кормления грудью.* Исследования на животных показали выведение пантопразола с грудным молоком. Есть данные о экскреции пантопразола с грудным молоком человека. Решение о прекращении кормления грудью или прекращения/удержания от лечения Нольпаза® следует 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**

*Препарат применяют взрослым по назначению и под непосредственным наблюдением врача.*

Внутривенное применение препарата рекомендуется только в случае невозможности перорального применения. Есть данные о продолжительности внутривенного лечения до 7 дней. Поэтому в случае клинической возможности осуществляется переход от внутривенного введения Нольпаза на пероральный.

*Рефлюкс-эзофагит, язва двенадцатиперстной кишки, язва желудка.*

Рекомендуемая доза составляет 40 мг пантопразола (1 флакон) в сутки.

*Лечение синдрома Золлингера-Эллисона и других гиперсекреторных патологических состояний.*

Для длительного лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других гиперсекреторных патологических состояний рекомендуемая доза Нольпаза составляет 80 мг в сутки. При необходимости дозу можно титровать, увеличивая или уменьшая в зависимости от показателей секреции кислоты в желудке. Дозы, превышающие 80 мг в сутки, необходимо разделить на два введения. Возможно временное увеличение дозы пантопразола до более 160 мг, но продолжительность применения должна ограничиваться только периодом, который необходим для адекватного контроля секреции кислоты.

В случае если необходимо быстрое уменьшение кислотности, для большинства пациентов достаточно начальной дозы 2 x 80 мг для достижения желаемого уровня (<10 мэкв/ч) в течение 1 часа.

*Подготовка к применению.*

Порошок растворяют в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия, добавляется в флакон. Раствор можно вводить непосредственно или после смешивания с 100

мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы в пластиковых или стеклянных флаконах.

После разведения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 ° С. С микробиологической точки зрения разведенный препарат необходимо использовать немедленно.

Нольпаза нельзя готовить или смешивать с другими растворителями, кроме указанных выше.

Введение препарата необходимо проводить в течение 2-15 мин.

Флакон предназначен только для одноразового использования. Перед применением необходимо визуально проверить препарат во флаконе (в частности на изменение цвета, наличие осадка).

Разбавленный раствор должен иметь прозрачный желтоватый цвет.

*Печеночная недостаточность.* Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать суточную дозу 20 мг (½ флакона препарата Нольпаза®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 40 мг) (см. раздел «Особенности применения»).

*Почечная недостаточность.* Пациенты с нарушениями функции почек не требуются коррекции дозы.

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекции дозы.

## **Дети**

Препарат Нольпаза®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 40 мг, не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данные по безопасности и эффективности препарата для этой возрастной категории ограничены. Имеющиеся на сегодня данные описано в разделе «Фармакокинетика», однако рекомендации по дозированию не могут быть предоставлены.

## **Передозировка**

Симптомы передозировки неизвестны.

Дозы до 240 мг, введенные внутривенно в течение 2 минут, хорошо переносились. Поскольку пантопразол экстенсивно связывается с белками, он не относится к препаратам, которые могут быть легко выводимыми с помощью диализа.

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

## **Побочные реакции**

Возникновение побочных реакций можно ожидать в около 5% пациентов. Частая побочная реакция - тромбофлебит в месте введения. Диарея и боли возникали в около 1% пациентов.

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 нарушение обмена веществ.*

Редко: гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицериды, холестерин), изменение 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: галлюцинации, спутанность сознания (особенно у пациентов со склонностью к данным расстройствам, а также обострение этих симптомов при их наличии в анамнезе).

*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.*

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 мьязив<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.*

Часто: тромбофлебит в месте введения.

Нечасто: астения, усталость, недомогание.

Редко: повышение температуры тела, периферические отеки.

1 гипокальциемия одновременно с гипомагниемией.

2 Спазм мышц как следствие нарушения баланса электролитов.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 ° C.

Хранить в недоступном для детей месте.

После восстановления или восстановления и разведения, химическая и физическая стабильность для применения сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 °C.

С микробиологической точки зрения препарат следует принять немедленно.

Если препарат не был использован немедленно, за период и условия хранения для применения несет ответственность лицо, которое применяет препарат.

### **Упаковка**

Лиофилизат во флаконах объемом 15 мл по 1 флакону 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](#).