

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

НОЛЬПАЗА® (NOLPAZA®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка гастрорезистентна містить 40 мг пантопразолу у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кросповідон, натрію карбонат безводний, сорбіт (Е 420), кальцію стеарат, гіпромелоза, повідон, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), пропіленгліколь, метакрилатного сополімеру дисперсія, натрію лаурилсульфат, полісорбат 80, тальк, макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки гастрорезистентні.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори протонної помпи. Код АТС А02В С02.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Рефлюкс-езофагіт середнього та тяжкого ступеня;
- виразка шлунка;
- виразка дванадцятипалої кишки;
- ерадикація *Helicobacter pylori* пацієнтів з пептичними виразками, спричиненими цим організмом, у комбінації з певними антибіотиками;
- синдром Золлінгера-Еллісона та патологічні стани гіперсекреції.

Противоказання.

Підвищена чутливість до пантопразолу, похідних бензімідазолу або до будь-якої іншої речовини, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки не слід розжовувати чи розламувати. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, перед прийомом їжі, зазвичай перед сніданком.

Дорослі та діти віком від 12 років

Рефлюкс-езофагіт

Рекомендована доза препарату Нольпаза® 40 мг для дорослих становить 1 таблетку на добу. В окремих випадках доза може бути збільшена до 2 таблеток на добу. Як правило, потрібен 4-тижневий курс лікування. Якщо цього недостатньо, то слід продовжити застосування препарату в наступні 4 тижні.

Дорослі

Виразка шлунка

Рекомендована доза препарату Нольпаза® 40 мг становить 1 таблетку на добу. Як правило, потрібен 4-тижневий курс лікування. Якщо цього недостатньо, то слід продовжити застосування препарату наступні 4 тижні. В окремих випадках доза може бути подвоєна (2 таблетки Нольпази® 40 мг на день), особливо при відсутності ефекту від застосування інших препаратів.

Виразка дванадцятипалої кишки

Рекомендована доза препарату Нольпаза® 40 мг – 1 таблетка на добу. В окремих випадках доза може бути подвоєна (2 таблетки Нольпази® 40 мг на день), особливо при відсутності ефекту від застосування інших препаратів.

Як правило, потрібен 2-тижневий курс лікування. Якщо цього недостатньо, то слід продовжити застосування препарату наступні 2 тижні.

Ерадикація *Helicobacter pylori* у комбінації з відповідними антибактеріальними засобами

У пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, які мають позитивний аналіз на наявність бактерії *H. pylori*, для знищення цієї бактерії потрібна комбінована терапія.

Для знищення *Helicobacter pylori* рекомендовані наступні комбінації (залежно від резистентності):

- (а) 1 таблетка Нольпази® 40 мг 2 рази на добу
+ 1000 мг амоксициліну 2 рази на добу
+ 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу
- (б) 1 таблетка Нольпази® 40 мг 2 рази на добу
+ 400-500 мг метронідазолу (500 мг тинідазолу) 2 рази на добу
+ 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу
- (в) 1 таблетка Нольпази® 40 мг 2 рази на добу
+ 1000 мг амоксициліну 2 рази на добу
+ 400-500 мг метронідазолу (500 мг тинідазолу) 2 рази на добу

Першу таблетку препарату Нольпаза® 40 мг слід прийняти перед сніданком, другу – перед прийомом їжі ввечері. Комбінована терапія, як правило, триває 7 днів. Її можна продовжити максимум до 14 днів. Якщо потрібне подальше лікування, слід приймати препарат Нольпаза® у дозах, які використовуються для лікування виразок шлунка та дванадцятипалої кишки.

Синдром Золлінгера-Еллісона та інші патологічні стани гіперсекреції

Початкова добова доза при довготривалому лікуванні становить 80 мг. При необхідності дозу можна титрувати, збільшуючи або зменшуючи, залежно від показників секреції кислоти у шлунку. Якщо доза становить більше 80 мг щодня, дозу слід розподілити на 2 прийоми. Можливе тимчасове збільшення дози більше 160 мг пантопразолу, але тривалість застосування повинна обмежуватися тільки періодом, необхідним для адекватного контролю секреції кислоти. Тривалість лікування синдрому Золлінгера-Еллісона та інших станів підвищеної кислотності шлунка повинна бути встановлена відповідно до клінічної потреби.

Печінкова недостатність

Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг (1 таблетка Нольпази® 20 мг). Пацієнтам з порушеною функцією печінки середнього та тяжкого ступеня не слід застосовувати препарат для ерадикації *Helicobacter pylori* у комбінованій терапії, оскільки на даний час немає даних про ефективність і безпеку такого застосування для цієї категорії пацієнтів.

У пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з порушеннями функції нирок коригування дози не потрібно.

Побічні реакції.

Приблизно у 5 % пацієнтів можна очікувати появу небажаних реакцій на пантопразол. Найчастішими небажаними реакціями є діарея та головний біль, які виникають приблизно у 1 % хворих.

У таблиці нижче вказані побічні реакції дії пантопразолу, класифіковані у наступні групи відповідно до їх частоти: дуже часто: $\square 1/10$; часто: $\square 1/100 - < 1/10$; нечасто: $\square 1/1000 - < 1/100$; рідко: $\square 1/10000 - < 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$; невідомо (не можна визначити за наявними даними).

У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

Клас системи органів	Частота	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
З боку крові та лімфатичної системи				Тромбоцитопенія ; лейкопенія	
З боку імунної системи			Гіперчутливість (включаючи анафілактичну реакцію та анафілактичний шок)		

Порушення харчування та обміну речовин		Гіперліпідемія та підвищення рівня ліпідів (тригліцеридів, холестерину); зміна маси тіла		Гіпонатріємія
Психіатричні розлади	Порушення сну	Депресія (загострення інших проявів)	Дезорієнтація (загострення інших проявів)	Галюцинація, сплутаність свідомості (особливо схильних пацієнтів, а також погіршення цих симптомів у разі наявності)
З боку нервової системи	Головний біль; запаморочення			
З боку органів зору		Порушення зору / затуманення зору		
З боку травного тракту	Діарея; нудота /блювання; здуття живота і метеоризм, запор; сухість у роті; біль і дискомфорт			
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Збільшення печінкових ферментів (трансамінази, γ -GT)	Збільшення білірубіну		Гепатоцелюлярні порушення, жовтяниця, печінкова недостатність
З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини	Висип/екзема / свербіж; висипання	Кропив'янка; ангіоневротичний набряк		Синдром Стівенса-Джонсона; синдром Лайєлла; мультиформна еритема; фоточутливість
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини		Артралгія; міальгія		
З боку нирок та сечовивідних шляхів				Інтерстиціальний нефрит
З боку статевих органів і молочних залоз		Гінекомастія		

Загальні порушення та реакції у місці введення	Астенія, втома та нездужання	Підвищення температури тіла, периферичні набряки
--	------------------------------	--

Передозування. Немає повідомлень щодо передозування.

У випадку передозування вживати загальні заходи дезінтоксикації.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Досвід застосування препарату вагітним обмежений. У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах спостерігалася незначна ембріотоксичність у дозах більше 5 мг/кг. Потенційний ризик для людини невідомий. Препарат застосовують у період вагітності тільки у разі нагальної необхідності.

Є дані щодо екскреції пантопразолу з грудним молоком. Вшення щодо застосування препарату у період годування груддю слід приймати після ретельної оцінки користь/ризик.

Діти.

Препарат не слід застосовувати дітям віком до 12 років.

Особливості застосування.

Пацієнти з порушенням функції печінки

При тяжких порушеннях функції печінки під час лікування препаратом, особливо при тривалому застосуванні, необхідний регулярний контроль за рівнем печінкових ферментів. У випадку збільшення рівня печінкових ферментів лікування необхідно припинити.

Комбінована терапія

У випадках комбінованої терапії необхідно дотримуватись інструкцій щодо застосування відповідних лікарських засобів.

Сумісний прийом атазанавіру

Сумісний прийом атазанавіру с інгібіторами протонної помпи не рекомендований. Якщо комбнація атазанавіру з інгібіторами протонної помпи неминуча, слід проводити ретельний клінічний моніторинг (наприклад вимірювати вірусне навантаження) у поєднанні зі збільшенням дози атазанавіру до 400 мг із застосуванням 100 мг ритонавіру. Дозу пантопразолу 20 мг на день не слід перевищувати.

Вплив на адсорбцію вітаміну B₁₂

У пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона та іншими гіперсекреторними станами, що потребують тривалого лікування, пантопразол, як і інші препарати, що блокують виділення шлункового соку, може зменшувати всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) у зв'язку з виникненням гіпо- чи ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі зниженої маси тіла у пацієнтів або наявності факторів ризику щодо зниження засвоєння вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) особливо при довготривалому лікуванні або наявності відповідних клінічних симптомів.

Довготривале лікування

При тривалості лікування понад 1 рік пацієнт повинен перебувати під постійним наглядом.

При наявності тривожних симптомів.

Перед лікуванням слід виключити злоякісні захворювання стравоходу чи шлунка, оскільки лікування пантопразолом може замаскувати симптоми злоякісної хвороби і таким чином перешкоджає встановленню вірного діагнозу.

Шлунково-кишкові інфекції, спричинені бактеріями

Пантопразол, як і інші інгібітори протонної помпи, може збільшувати кількість бактерій, які зазвичай присутні у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Лікування препаратом може незначною мірою підвищити ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями, як *Salmonella* та *Campylobacter*.

Інформація щодо допоміжних речовин

Препарат Нольпаза® містить сорбіт. Пацієнтам з рідкими спадковими захворюваннями непереносимості фруктози не слід застосовувати препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення побічних реакцій, таких як запаморочення та порушення зору, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими складними механічними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив пантопразолу на всмоктування інших лікарських засобів

Пантопразол може зменшити всмоктування лікарських препаратів, біодоступність яких залежить від рН шлункового соку, наприклад деяких азолів, протигрибкових препаратів, таких як кетоконазол, ітраконазол, позаконазол та інших лікарських засобів, таких як ерлотиніб.

Препарати для лікування ВІЛ (атазанавір)

Сумісний прийом атазанавіру та інших препаратів для лікування ВІЛ, адсорбція яких залежить від рН, з інгібіторами протонної помпи, може привести до значного зниження біодоступності останніх та впливати на їх ефективність. Тому сумісне призначення інгібіторів протонної помпи з атазанавіром не рекомендується.

Кумаринові антикоагулянти (варфарин або фенпрокумон)

Незважаючи на відсутність взаємодії при одночасному призначенні з фенпрокумоном або варфарином, під час проведення клінічних досліджень, були зареєстровані поодинокі випадки зміни Міжнародного нормалізаційного індексу (МНІ) у постмаркетинговому періоді. Таким чином, пацієнтам, які застосовують кумаринові антикоагулянти (наприклад фенпрокумон або варфарин), рекомендується проводити контроль протромбінового часу або МНІ після початку, завершення або при нерегулярному прийомі пантопразолу.

Дослідження інших взаємодій

Пантопразол значною мірою метаболізується в печінці через систему ферментів цитохрому Р450.

Основний шлях метаболізму – деметилування за допомогою СYP2C19 та інших метаболічних шляхів, у тому числі окиснення ферментом СYP3A4.

Дослідження з лікарськими засобами, які також метаболізуються за допомогою цих шляхів, такими як карбамазепін, діазепам, глібенкламід, ніфедипін, фенпрокумон і оральними контрацептивами, що містять левоноргестрел та етинілестрадіол, не виявили клінічно значущих взаємодій.

Результати досліджень щодо можливих взаємодій вказують, що пантопразол не впливає на метаболізм активних речовин, які метаболізуються за допомогою СYP1A2 (таких як кофеїн і теофілін), СYP2C9 (наприклад піроксикам, диклофенак, напроксен), СYP2D6 (наприклад метопролол), СYP2E1 (наприклад етанол) або не впливає на р-глікопротеїн, який забезпечує всмоктування дигоксину.

Не виявлено взаємодій з одночасно призначеними антацидами.

Проведені спеціальні дослідження взаємодії пантопразолу з певними антибіотиками (кларитроміцин, метронідазол, амоксицилін) при одночасному застосуванні препаратів. Клінічно значущих взаємодій між цими препаратами не виявлено.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Пантопразол є заміщеним бензimidазолом, який блокує секрецію соляної кислоти у шлунку через специфічний вплив на протонну помпу парієтальних клітин.

Пантопразол трансформується в активну форму у кислотному середовищі, а саме у парієтальних клітинах, де інгібує фермент H^+-K^+-ATP -ази, тобто блокує кінцевий етап вироблення соляної кислоти у шлунку. Інгібування є залежним від дози та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

Лікування пантопразолом, як і іншими інгібіторами протонної помпи та інгібіторами H_2 -рецепторів, знижує кислотність у шлунку і таким чином збільшує секрецію гастрину пропорційно до зменшення кислотності. Збільшення секреції гастрину є оборотним. Оскільки пантопразол зв'язує фермент дистально по відношенню до клітинного рецептора, він може інгібувати секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхоліном, гістаміном, гастрином). Ефективність препарату є однаковою при пероральному застосуванні або внутрішньовенному введенні.

При застосуванні пантопразолу збільшується рівень гастрину натщесерце. При нетривалому застосуванні вони у більшості випадків не перевищують верхньої границі норми. При довготривалому лікуванні рівні гастрину у більшості випадків зростають вдвічі. Надмірне їхнє збільшення, однак, виникає лише у поодиноких випадках. Як наслідок, у невеликій кількості випадків при довготривалому лікуванні спостерігається слабе або помірне збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (ЕСL-клітин) шлунка (аденоматоїдна гіперплазія). Тим не менш, згідно з проведеними на даний момент дослідженнями, утворення клітин-попередників нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено в експериментах з

тваринами, у людей не спостерігалось. Але при довготривалому (більше 1 року) лікуванні не можна виключати впливу пантопразолу на ендокринні параметри щитовидної залози.

Фармакокінетика.

Пантопразол швидко всмоктується, максимальна концентрація у плазмі досягається навіть після прийому однієї дози 40 мг. У середньому максимальна концентрація у плазмі 2-3 мкг/мл досягається протягом 2,5 годин після прийому і залишається постійним також після багаторазового введення. Об'єм розподілу становить приблизно 0,15 л/кг, а кліренс – приблизно 0,1 л/год/кг.

Період напіввиведення становить приблизно 1 годину. У кількох випадках час виведення був продовжений. Завдяки специфічному зв'язуванню пантопразолу з протонною помпою парієтальних клітин період напіввиведення не співвідноситься з більш продовженою тривалістю дії.

Фармакокінетика не змінюється після одноразового чи багаторазового прийому. При дозах від 10 до 80 мг кінетика пантопразолу у плазмі є лінійною як після перорального, так і після внутрішньовенного введення. Зв'язування пантопразолу з білками плазми становить приблизно 98 %. Препарат майже повністю метаболізується у печінці. Головним шляхом виведення є нирки – приблизно 80 % метаболітів пантопразолу; решта виділяється з фекаліями. Основним метаболітом як у плазмі, так і в сечі є дисметилпантопразол, який з'єднується з сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (приблизно 1,5 години) ненабагато довший, ніж пантопразолу.

Біодоступність. Після перорального введення пантопразол всмоктується повністю. Абсолютна біодоступність таблетки становить приблизно 77 %. Вживання їжі не має жодного впливу на значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC), максимальну концентрацію у плазмі та біодоступність; відбувається лише зміна на початку дії.

Характеристика особливих груп пацієнтів

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі), не потрібно зменшення дози. Як і у здорових людей, період напіввиведення пантопразолу є коротким.

Діалізуються лише дуже невеликі кількості пантопразолу. Незважаючи на те, що період напіввиведення основного метаболіту дещо зростає (2-3 години), він швидко виводиться і отже, не накопичується.

У пацієнтів із цирозом печінки (класи А та В згідно з Чайлдом-П'ю) період напіввиведення збільшується до 7-9 годин і відповідно до цього у 5-7 разів збільшується значення AUC та максимальна концентрація пантопразолу у плазмі збільшується на 1,5 порівняно зі здоровими людьми.

Незначне збільшення AUC та максимальна концентрація пантопразолу у плазмі у добровольців літнього віку порівняно з молодими також не є клінічно значущими.

Діти. Після однократного прийому дози 20 або 40 мг пантопразолу перорально, AUC та C_{max} у дітей у віці від 5 до 16 років знаходилися в межах відповідних значень у дорослих. Після однократного внутрішньовенного введення пантопразолу в дозах 0,8 або 1,6 мг/кг дітям від 2 до 16 років не було відмічено значимого зв'язку між кліренсом пантопразолу й віком або масою тіла. AUC та об'єм розподілу відповідали даним, одержаним при дослідженнях на дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки світлого жовто-коричневого кольору, овальні, трохи двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 1 або по 2, або по 4 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.