

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий при
Министерстве здравоохранения
Республики
Кыргызской Республики

Кысанов Т. А.

02 февраля 2024г

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НОЛЬПАЗА® КОНТРОЛ

Торговое наименование

Нольпаза® контрол

Международное непатентованное наименование

Пантопразол

Лекарственная форма

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Описание

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

Состав

1 таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: пантопразола натрия сесквигидрат, 22,55 мг (что соответствует пантопразолу 20 мг).

Вспомогательные вещества: маннитол, кросповидон, натрия карбонат, сорбитол (E420), кальция стеарат, гипромеллоза (2.4 – 3.6 мПа/с), повидон (K25), титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), пропиленгликоль, сополимер метакриловой кислоты-этилакрилата (1:1), дисперсия, 30 %, гальк, макрогол 6000.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы протонного насоса

Код АТХ: A02BC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Ингибирование зависит от дозы и влияет как на базальную, так и на стимулированную секрецию кислоты. У большинства пациентов за 1 неделю достигается исчезновение симптомов изжоги и кислотного рефлюкса. Пантопразол снижает кислотность в желудке и тем самым увеличивает уровень гастрина пропорционально снижению

кислотности. Увеличение гастрина является обратимым. Поскольку пантопразол связывается с ферментом, дистальным по отношению к рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект одинаковый независимо от пути введения активного вещества, перорально или внутривенно.

Значение гастрина 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.

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

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

Фармакокинетика

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 вариабельность времени задержки (t_{lag}).

Распределение

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

Биотрансформация

Метаболизируется почти исключительно в печени.

Элиминация

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

Основной путь выведения (около 80 %) – через почки в виде метаболитов пантопразола; остальная часть выводится с калом. Основным метаболитом в плазме крови и моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период

полувыведения основного метаболита (около 1,5 ч) не существенно длиннее, чем у пантопразола.

Почечная недостаточность

Снижение дозы не требуется пациентам с нарушенной функцией почек (включая пациентов на диализе, который удаляет лишь незначительные количества пантопразола). Как и у здоровых людей, у них период полувыведения пантопразола короткий. Хотя основной метаболит имеет более длительный период полувыведения (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) период полувыведения увеличился до 3 – 7 часов, а значения AUC увеличились в 3 – 6 раз, тогда как C_{max} увеличилась лишь в 1,3 раза по сравнению со здоровыми субъектами.

Пожилые люди

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

Показания к применению

Краткосрочное лечение симптомов рефлюкса у взрослых (например, изжога, кислая отрыжка).

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ;
- совместное применение с ингибиторами протеазы ВИЧ (атазанавир, нелфинавир), абсорбция которых зависит от значения внутрижелудочного pH, по причине значительного снижения их биодоступности.

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

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

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

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

Особые группы пациентов

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

Педиатрическая популяция

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

Способ применения

Нольпаза[®] контрол таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг не следует жевать или раскусывать. Их необходимо глотать целиком и запивать достаточным количеством жидкости. Препарат принимают перед едой.

Нежелательные реакции

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях с пантопразолом.

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

очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

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

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

Системы органов/частота	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Агранулоцитоз	Тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок)		
Нарушения метаболизма и питания			Гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицеридов, холестерина), изменения массы тела		Гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия ¹ , гипокалиемия ¹
Психические нарушения		Нарушения сна	Депрессия (и ухудшение)	Дезориентация (и ухудшение)	Галлюцинации, спутанность сознания (особенно у предрасположенных пациентов, а также ухудшение существующих симптомов)
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение	Вкусовые нарушения		Парестезия
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения, помутнение зрения		

Желудочно-кишечные нарушения	Полипы желудка (доброкачественные)	Диарея, тошнота, рвота, метеоризм и вздутие живота, запор, сухость во рту, боль и дискомфорт в области живота			Микроскопический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γГПТ)	Повышение уровня билирубина		Повреждение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь/экзантема/высыпания, зуд	Крапивница, ангионевротический отек		Синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность, реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), подострая кожная красная волчанка
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной тканей		Перелом костей запястья, шейки бедра, позвоночника	Артралгия, миалгия		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих					Тубулоинтерстициальный нефрит (TIN) (с возможным

путей					прогрессирован и ем до почечной недостаточност и)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения, утомляемо сть и недомоган ие	Повышение температуры тела, периферический отек		

¹ Гипокальциемия и/или гипокалиемия могут быть следствием гипомагниемии.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Необходимо обязательно проконсультироваться с врачом, если:

- наблюдается непреднамеренная потеря веса, 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.
- в анамнезе имеется язва желудка или операции на желудочно-кишечном тракте.
- симптоматическое лечение диспепсии или изжоги продолжается в течение 4 и более недель.
- наблюдается желтуха, нарушение функции печени или заболевания печени.
- присутствуют другие серьезные заболевания, влияющие на общее состояние организма.
- возраст старше 55 лет и 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 Нольпазу контрол, если им необходимо проведение эндоскопии или уреазного дыхательного теста.

Пациентам следует разъяснить, что прием препарата не приведет к немедленному облегчению. Облегчение симптомов может начаться примерно через день с начала лечения 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*.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

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

Влияние на лабораторные показатели

Повышенный уровень хромогранина А (СgА) может изменять результаты исследований нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать данных изменений, прием Нольпазы контрол следует прекратить как минимум за 5 дней перед определением СgА. Если уровни СgА и гастрина не вернулись в диапазон нормальных значений после первоначального измерения, измерение следует повторить через 14 дней после прекращения лечения ингибиторами протонного насоса.

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

Следующие дополнительные риски считаются существенными при длительном применении:

Влияние на абсорбцию витамина В₁₂

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

Переломы костей

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

Гипомагниемия

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

улучшилось после начала заместительной терапии магнием и прекращении приема ингибиторов протонного насоса.

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

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит 18 мг сорбитола.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Необходимо учитывать аддитивный эффект одновременно применяемых препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), и потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей.

Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для приема внутрь может влиять на биодоступность других лекарственных препаратов для приема внутрь, принимаемых одновременно.

Натрий

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

Беременность и период лактации

Беременность

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

Лактация

Пантопразол и его метаболиты были обнаружены в материнском молоке. Влияние пантопразола на новорожденных и младенцев неизвестно. Нольпазу[®] контрол не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Не было выявлено доказательств снижения фертильности после введения пантопразола в исследованиях на животных.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами Нольпаза[®] контрол не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

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

Передозировка

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

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

В случае передозировки с клиническими признаками интоксикации, никаких конкретных терапевтических рекомендаций не может быть сделано, кроме

симптоматического и поддерживающего лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты с pH-зависимой фармакокинетикой абсорбции

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

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

Кумариновые антикоагулянты (фенопрокумон или варфарин)

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

Метотрексат

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

Другие исследования взаимодействия

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

Не было выявлено взаимодействий при одновременном применении с антацидами.

Срок годности

5 лет

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °C.

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

По 14 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги.

По 1 или 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия отпуска из аптек

Отпускается без рецепта.

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Кыргызской Республики:

Офис представительства КРКА, д.д., Кыргызская Республика, г. Бишкек

Телефон: +(996) 312 662 250

Электронная почта: pharmacovigilance.KG@krka.biz