

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.05.2018 № 942
Реєстраційне посвідчення
№ UA/12818/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.04.2020 № *945*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Нольпаза® контрол
(Nolpaza® control)

Склад:

діюча речовина: пантопразол;

1 таблетка гастрорезистентна містить 20 мг пантопразолу у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кросповідон, натрію карбонат, сорбіт (Е 420), кальцію стеарат, гіпромелоза, повідон (К 25), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), пропіленгліколь, метакрилатного сополімеру дисперсія, тальк, макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки гастрорезистентні.

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

Фармакотерапевтична група. Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02.

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 продукування 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 межі 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 слабке або помірне збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (ECL-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.

На тлі лікування антисекреторними лікарськими засобами рівень гастрину в сироватці крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Крім того, через зниження кислотності шлунка підвищується рівень хромограніну А (CgA). Підвищений рівень CgA може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Наявні опубліковані дані свідчать про те, що лікування інгібіторами протонної помпи слід припинити протягом періоду від 5 днів до 2 тижнів до вимірювань рівня CgA. Це дозволяє рівню CgA, який може бути помилково підвищеним після лікування ІПП, повернутися в діапазон норми.

Фармакокінетика.

Пантопризол швидко всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається навіть після прийому однієї дози 40 мг. У середньому максимальна концентрація у плазмі крові 2-3 мкг/мл досягається протягом 2,5 години 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 пантопризолу з протонною помпою парієтальних клітин період напіввиведення не співвідноситься з більш продовженою тривалістю дії.

Фармакокінетика не змінюється після одноразового або багаторазового прийому. При дозах від 10 до 80 мг кінетика пантопризолу у плазмі є лінійною як після перорального, так і після внутрішньовенного введення.

Зв'язування пантопризолу з білками плазми становить приблизно 98 %. Препарат майже повністю метаболізується у печінці. Головним шляхом виведення є нирки – приблизно 80 % метаболітів пантопризолу; решта виділяється з фекаліями. Основним метаболітом як у плазмі, так і в сечі є дисметилпантопризол, який з'єднується з сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (приблизно 1,5 години) ненабагато довший, ніж пантопризолу.

Біодоступність. Після перорального введення пантопризол 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

Повільні метаболізатори. Близько 3 % європейців мають низьку функціональну активність ферменту CYP2C19; їх називають повільними метаболізаторами. В організмах таких осіб метаболізм пантопризолу, імовірно, головним чином каталізується ферментом CYP3A4. Після прийому однієї дози 40 мг пантопризолу середня площа, обмежена фармакокінетичною кривою «концентрація у плазмі – час», була приблизно в 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб, які мають функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня пікова концентрація у плазмі крові зросла приблизно на 60 %. Ці результати не впливають на дозування пантопризолу.

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

Пацієнти літнього віку. Незначне збільшення AUC та C_{max} у добровольців літнього віку порівняно з відповідними показниками у більш молодих добровольців також не має клінічного значення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та її симптомів (таких як печія, закид кислим) у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до пантопразолу або до будь-якого компонента препарату.

Пантопразол протипоказано застосовувати одночасно з атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пантопразол може зменшувати всмоктування препаратів, біодоступність яких залежить від рН шлункового соку (наприклад, деяких протигрибкових препаратів, таких як кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, або інших препаратів, таких як ерлотиніб).

Доведено, що застосування атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг з омепразолом (40 мг один раз на добу) або атазанавіру 400 мг з лансопразолом (60 мг одноразово) у здорових добровольців спричиняє суттєве зменшення біодоступності атазанавіру. Абсорбція атазанавіру залежить від рН. Таким чином, пантопразол протипоказано застосовувати одночасно з атазанавіром (див. розділ «Протипоказання»). Незважаючи на відсутність взаємодії при одночасному призначенні з фенпрокумоном і варфарином під час проведення клінічних досліджень, були зареєстровані поодинокі випадки зміни МНІ (міжнародного нормалізованого індексу) у ході постмаркетингового дослідження. Таким чином, пацієнтам, які застосовують кумаринові антикоагулянти (наприклад, фенпрокумон і варфарин), рекомендується здійснювати моніторинг протромбінового часу/МНІ на початку, в кінці та у разі нерегулярного лікування пантопразолом.

Повідомлялося, що одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та інгібіторів протонної помпи збільшують рівні метотрексату в крові у деяких пацієнтів. Пацієнтам, які застосовують високі дози метотрексату, наприклад, пацієнтам, хворим на рак або псоріаз, рекомендується тимчасово припинити лікування пантопразолом.

Пантопразол метаболізується у печінці через систему ферментів цитохрому P450.

Проведення досліджень із більшістю таких засобів не виявили клінічно значущих взаємодій з карбамазепіном, кофеїном, діазепамом, диклофенаком, дигоксином, етанолом, глібенкламідом, метопрололом, напроксеном, ніфедипіном, фенітоїном, піроксикамом, теофіліном та пероральними контрацептивами, які містять левоноргестрел та етинілестрадіол. Однак не виключається взаємодія пантопразолу з іншими препаратами, які метаболізуються через цю ж ферментну систему.

Не виявлено взаємодії з одночасно призначеними антацидними препаратами.

Були проведені дослідження щодо взаємодії пантопразолу з одночасно призначеними певними антибіотиками (кларитроміцин, метронідазол, амоксицилін). Клінічно значущих взаємодій між цими препаратами не виявлено.

Особливості застосування.

Хворим слід проконсультуватися з лікарем, якщо:

- у них спостерігається ненавмисна суттєва втрата маси тіла, анемія, шлунково-кишкова кровотеча, дисфагія, періодичне блювання або блювання з кров'ю, оскільки лікування пантопразолом може маскувати симптоми та відтермінувати діагностику більш серйозних захворювань. У цих випадках слід виключити ризик появи злоякісної пухлини. Якщо симптоми зберігаються при подальшому адекватному лікуванні, необхідно продовжувати дослідження;



- вони мають в анамнезі виразку шлунка або дванадцятипалої кишки, перенесли операції на шлунково-кишковому тракті;
- вони знаходяться на тривалому симптоматичному лікуванні розладу травлення або печії протягом 4 тижнів або більше;
- у них спостерігається жовтяниця, печінкова недостатність або захворювання печінки;
- у них спостерігаються інші серйозні захворювання, що негативно впливають на загальний стан здоров'я;
- їм більше 55 років і в них спостерігаються нові або нещодавно змінені симптоми розладу травлення або печії.

Пацієнти з тривалими рецидивними симптомами розладу травлення або печії повинні регулярно проходити обстеження. Пацієнти віком від 55 років, які щоденно застосовують будь-які безрецептурні засоби від розладу травлення або печії, повинні повідомити про це лікаря.

Пацієнтам не слід одночасно застосовувати будь-який інший інгібітор протонної помпи або блокатор H₂-гістамінових рецепторів.

При необхідності проведення ендоскопічного дослідження або уреазного дихального тесту перед прийомом пантопразолу пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем.

Пацієнти мають знати, що застосування таблеток пантопразолу не призначене для негайного полегшення симптомів. Пацієнти можуть відчувати полегшення симптомів приблизно через 1 день після початку лікування пантопразолом, але може знадобитися до 7 днів для досягнення повного зникнення симптомів печії. Пацієнтам не слід застосовувати пантопразол як профілактичний засіб.

Порушення функцій печінки. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки необхідно регулярно контролювати рівень печінкових ферментів. У разі підвищення рівня печінкових ферментів лікування препаратом необхідно припинити.

Інгібітори протеази ВІЛ. Не рекомендується сумісне застосування пантопразолу з інгібіторами протеази ВІЛ (такими як атазанавір, нелфінавір), абсорбція яких залежить від внутрішньошлункового рН, через суттєве зниження їх біодоступності.

Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені бактеріями. Зниження кислотності шлунка через застосування будь-яких засобів, включаючи інгібітори протонної помпи, підвищує кількість шлункових бактерій, які зазвичай присутні у шлунково-кишковому тракті. Лікування препаратами, що знижують кислотність, дещо підвищує ризик розвитку шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими мікроорганізмами як *Salmonella*, *Campylobacter* або *Clostridium difficile*.

Сумісне застосування з НПЗЗ. Застосування препарату Нольпаза® контрол для профілактики виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинених прийомом НПЗЗ довгий час, слід обмежити для пацієнтів, які схильні до частих загострень виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. Оцінка рівня ризику проводиться з урахуванням індивідуальних факторів ризику, включаючи вік (> 65 років), анамнез розвитку виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, а також шлунково-кишкових кровотеч.

Абсорбція вітаміну В₁₂. Пантопразол, як і всі препарати, що блокують продукцію соляної кислоти, може знижувати всмоктування вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну) у зв'язку з виникненням гіпо- або ахлоргідрії. Це слід враховувати пацієнтам зі зниженою масою тіла або при наявності факторів ризику щодо зниження поглинання вітаміну В₁₂ під час довготривалої терапії або якщо спостерігаються відповідні клінічні симптоми.

Довготривале лікування. При довготривалому періоді лікування, особливо більше 1 року, пацієнти повинні знаходитися під постійним спостереженням лікаря.

Гіпомагніемія. Спостерігалися випадки тяжкої гіпомагніемії у пацієнтів, які отримували ППП, такі як пантопразол, протягом не менше трьох місяців, та у більшості випадків – протягом року. Можуть виникнути та непомітно розвиватися наступні серйозні клінічні прояви гіпомагніемії: втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія. У випадку гіпомагніемії у більшості випадків стан пацієнтів покращувався після замісної коригуючої терапії препаратами магнію та припинення прийому ППП.

Пацієнтам, які потребують довготривалої терапії, або пацієнтам, які приймають ППП у комбінації з дигоксином або препаратами, що можуть спричинити гіпомагніемію (наприклад, діуретики),



потрібно проводити вимірювання рівня магнію перед початком лікування ІПП та періодично під час лікування.

Переломи кісток. Довготривале лікування (більше 1 року) високими дозами інгібіторів протонної помпи може незначною мірою збільшити ризик перелому стегна, зап'ястя та хребта, переважно у людей літнього віку або при наявності інших факторів ризику. Спостережні дослідження вказують на те, що застосування інгібіторів протонної помпи може збільшити загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі з них можуть бути зумовлені іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та споживати достатню кількість вітаміну D та кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак. Застосування інгібіторів протонної помпи пов'язують із дуже рідкими випадками розвитку підгострого шкірного червоного вовчака.

У випадку виникнення ураження, особливо на ділянках, що зазнають впливу сонячного світла, і це супроводжується артралгією, пацієнту необхідно негайно звернутися до лікаря та розглянути можливість припинення застосування препарату Нольпаза® контрол. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів при попередній терапії інгібіторами протонної помпи може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

Підвищений рівень хромограніну А (СgА) може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування препаратом Нольпаза® контрол слід тимчасово припинити принаймні за 5 днів до проведення оцінки рівня СgА (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо рівні СgА та гастрину не повернулися в діапазон норми після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування інгібіторами протонної помпи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Наявні дані щодо застосування препарату Нольпаза® контрол вагітним жінкам вказують на відсутність ембріональної або фето/неонатальної токсичності препарату. У тварин спостерігалася репродуктивна токсичність. Як запобіжний захід, слід уникати застосування препарату Нольпаза® контрол вагітним жінкам.

Годування груддю. Дослідження на тваринах показали екскрецію пантопразолу у грудне молоко. Недостатньо даних щодо екскреції пантопразолу у грудне молоко людини, проте про таку екскрецію повідомляли. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування препаратом Нольпаза® контрол потрібно приймати з урахуванням користі від годування груддю для дитини і користі від лікування препаратом Нольпаза® контрол для жінки.

Фертильність. Пантопразол не порушував фертильність у дослідженнях на тваринах.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пантопразол не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Необхідно брати до уваги можливий розвиток побічних реакцій, таких як запаморочення та розлади зору (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза становить 20 мг пантопразолу (1 таблетка) 1 раз на добу.

Для купірування симптомів може виникнути необхідність застосовувати таблетки протягом 2-3 днів. Після того як симптоми зникнуть, лікування препаратом слід припинити. Тривалість лікування не повинна перевищувати 4 тижнів без додаткового медичного обстеження (після консультації з лікарем).



Якщо полегшення симптомів не настає після двох тижнів безперервного лікування, хворому слід звернутися до лікаря.

Характеристика особливих груп пацієнтів

Пацієнтам літнього віку або пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки коригування дози не потрібне.

Спосіб введення

Таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, препарату Нольпаза® контрол по 20 мг слід ковтати цілими, не розжовуючи та не розламуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини перед їдою.

Діти.

Не рекомендується застосовувати препарат Нольпаза® контрол для лікування дітей через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності препарату для цієї вікової групи.

Передозування.

Немає повідомлень щодо передозування у людей.

Дози до 240 мг при внутрішньовенному введенні протягом 2 хвилин добре переносяться.

Оскільки пантопразол активно зв'язується з протеїнами плазми, він не виводиться за допомогою діалізу.

У разі передозування з клінічними ознаками інтоксикації відсутні будь-які специфічні терапевтичні рекомендації, окрім симптоматичного та підтримуючого лікування.

Побічні реакції.

Виникнення побічних реакцій спостерігали у близько 5 % пацієнтів. Найчастіші побічні реакції – діарея і головний біль (близько 1 %).

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частота не визначена за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи.

Рідко: агранулоцитоз.

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок).

Метаболізм та розлади обміну речовин.

Рідко: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерол), зміни маси тіла.

Невідомо: гіпонатріємія, гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпокальціємія¹, гіпокаліємія.

Психічні розлади.

Нечасто: розлади сну.

Рідко: депресія (у тому числі загострення).

Дуже рідко: дезорієнтація (у тому числі загострення).

Невідомо: галюцинація, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі схильністю до даних розладів, а також загострення цих симптомів у випадку їх передіснування).

З боку нервової системи.

Нечасто: головний біль, запаморочення.

Рідко: розлади смаку.

Невідомо: парестезія.

З боку органів зору.

Рідко: порушення зору/затуманення зору.

З боку травного тракту.

Часто: поліпи з фундальних залоз (доброякісні).



