

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Нольпаза® (Nolpaza®)

Склад:

діюча речовина: пантопразол;

1 флакон містить пантопразолу 40 мг (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат, натрію гідроксид.

Лікарська форма Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білого чи майже білого кольору, ліофілізований, однорідний пористий брикет.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи.

Код АТХ A02B C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

Пантопразол трансформується в активну форму в кислому середовищі парієтальних клітин, де блокує фермент H⁺K⁺-АТФ-ази, а саме: кінцевий етап гідрофільної секреції соляної кислоти у шлунку.

Пригнічення є дозозалежним і впливає на базальну та стимульовану секрецію шлункового соку. У більшості пацієнтів зменшення симптомів досягається протягом 2 тижнів. Лікування пантопразолом, як й іншими інгібіторами протонної помпи та інгібіторами H₂-рецепторів, зменшує рівень кислотності шлунка та пропорційно збільшує виділення гастрину. Збільшення гастрину має зворотний характер. Оскільки пантопразол зв'язується з ферментами, що віддалені від клітинних рецепторів, він впливає на секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхоліном, гістаміном, гастрином).

Під впливом пантопразолу збільшується рівень гастрину в стані натщесерце. При короткостроковому застосуванні у більшості випадків вони не перевищують верхню межу норми. Під час довготривалого лікування рівень гастрину подвоюється у більшості випадків. Однак надмірне збільшення має місце тільки в окремих випадках. Як наслідок, спостерігається незначне чи помірне збільшення числа специфічних ендокринних клітин (ECL) в шлунку у більшості випадків протягом довготривалого лікування (подібно до аденоматозної гіперплазії).

Фармакокінетика.

Загальна фармакокінетика

Фармакокінетика не відрізняється після одноразового чи повторного введення. У діапазоні доз 10-80 мг кінетика пантопразолу в плазмі є лінійною як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування.

Розподіл

Зв'язування пантопразолу з білками плазми становить близько 98 %. Об'єм розподілу становить близько 0,15 л/кг.

Виведення

Речовина майже виключно метаболізується в печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилювання за допомогою CYP2C19 з наступною кон'югацією сульфату, а інші метаболічні шляхи включають окиснення за допомогою CYP3A4. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 1 годину, а кліренс – приблизно 0,1 л/год/кг. Було декілька випадків, коли пацієнти мали затримку виведення. Завдяки специфічному зв'язуванню пантопразолу з протонними помпами парієтальних клітин період напіввиведення не відповідає набагато більшій тривалості дії (пригніченню секреції кислоти).

Виведення нирками - основний шлях виведення (близько 80 %) для метаболітів пантопразолу, решта виводяться з фекаліями. Основним метаболітом як у плазмі, так і в сечі є деметилпантопразол, який кон'югується із сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (близько 1,5 години) не є набагато більшим, ніж період напіввиведення пантопразолу.

Характеристики у пацієнтів/особливих груп пацієнтів:

Приблизно 3 % європейців мають недостатність функціонального ферменту CYP2C19 та називаються повільними метаболізаторами. У цих осіб метаболізм пантопразолу, можливо, каталізується насамперед CYP3A4. Після введення одноразової дози 40 мг пантопразолу середнє значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) було приблизно в 6 разів вище у повільних метаболізаторів, аніж у пацієнтів, які мали функціональний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня максимальна концентрація в плазмі збільшилася приблизно на 60 %. Ці спостереження не мають жодного відношення до дозування пантопразолу.

Для пацієнтів з порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі) зменшення дози не потрібне. Як і у здорових людей, період напіввиведення пантопразолу є коротким. Тільки дуже мала кількість пантопразолу може бути діалізована. Незважаючи на те, що період напіввиведення основного метаболіту дещо зростає (2-3 години), він швидко виводиться і, отже, не накопичується.

Хоча у пацієнтів з цирозом печінки (класи А та В за класифікацією Чайлд-П'ю) період напіввиведення збільшується до 7-9 годин і, відповідно, значення AUC збільшується у 5-7 разів, максимальна концентрація пантопразолу в плазмі збільшується лише у 1,5 раза порівняно зі здоровими добровольцями.

Незначне збільшення AUC та максимальної концентрації пантопразолу в плазмі у добровольців літнього віку порівняно з молодими також не є клінічно значущим.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Рефлюкс-езофагіт.
- Виразка дванадцятипалої кишки.
- Виразка шлунка.
- Синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дія пантопразолу на абсорбцію інших лікарських препаратів. 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).

Препарати проти ВІЛ (атазанавір). Сумісне застосування ІПП з атазанавіром та іншими препаратами проти ВІЛ, адсорбція яких залежить від рН, може призводити до суттєвого зниження біодоступності останніх та впливати на їх ефективність. Тому сумісне застосування ІПП з атазанавіром не рекомендується.

Кумаринові антикоагулянти (фенпрокумон і варфарин). Незважаючи на відсутність взаємодії при одночасному призначенні з фенпрокумоном і варфарином під час проведення клінічних досліджень, були зареєстровані поодинокі випадки зміни МНІ (Міжнародний нормалізаційний індекс) у постмаркетинговому періоді. Таким чином, пацієнтам, які застосовують кумаринові антикоагулянти (наприклад, фенпрокумон і варфарин), рекомендується здійснювати моніторинг протромбінового часу/МНІ після початку, припинення або при нерегулярному прийомі пантопразолу.

Інші взаємодії. Пантопразол значною мірою метаболізується в печінці через систему ферментів цитохрому Р450. Основний шлях метаболізму – деметилювання 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, та пероральними контрацептивами, які містять левоноргестрел і етинілестрадіол, не виявили клінічно значущих взаємодій.

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

Не виявлено взаємодії з одночасно призначеними антацидами.

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

Метотрексат. Одночасне застосування ІПП разом з метотрексатом (в основному, у великому дозуванні) може підвищувати та подовжувати рівні метотрексату та/або його метаболіту гідрометотрексату у сироватці крові, що може викликати токсичність.

Особливості застосування.

Наявні тривожні симптоми. При наявності тривожних симптомів (наприклад, у разі суттєвої втрати маси тіла, періодичного блювання, дисфагії, блювання із кров'ю, анемії, мелени), а також при підозрі або наявності виразки шлунка потрібно виключити злоякісність, оскільки лікування пантопразолом може маскувати симптоми злоякісної виразки і відстрочувати встановлення діагнозу. Якщо симптоми зберігаються при подальшому адекватному лікуванні, необхідно продовжувати дослідження.

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.

Сумісне застосування з атазанавіром. Інгібітори протонної помпи не рекомендується застосовувати сумісно з атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінація Нольпазі® з атазанавіром є необхідною, слід проводити ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вимірювання вірусного навантаження) у поєднанні зі збільшенням дози атазанавіру до 400 мг із застосуванням 100 мг ритонавіру. Дозу пантопразолу 20 мг на добу не слід перевищувати.

Інфекції шлунково-кишкового тракту, 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 незначної мірою підвищити ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями, як *Salmonella* і *Campylobacter*.

Препарат містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) у флаконі.

Гіпомагніємія. Були отримані повідомлення про тяжку форму гіпомагніємії у пацієнтів, які застосовували ІПП, такі як пантопрозол, щонайменше протягом трьох місяців, а у більшості випадків – протягом року. Серйозні прояви гіпомагніємії, такі як втома, тетанія, делірії, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія, можуть початись непомітно і їх можна пропустити. У більшості випадків стан пацієнтів покращується після замісної терапії магнієм та припинення лікування ІПП.

Пацієнтам, які планують тривалу терапію або приймають ІПП сумісно з дигоксином або препаратами, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, з діуретиками), рекомендується вимірювання рівня магнію перед початком лікування ІПП та періодично протягом терапії.

Переломи кісток. Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні у великих дозах та протягом тривалого лікування (більше 1 року), можуть деякою мірою підвищувати ризик перелому стегна, зап'ястка та хребта, головним чином, у пацієнтів літнього віку або за наявності інших існуючих факторів ризику. Спостережні дослідження свідчать, що ІПП можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі з них можуть бути обумовлені іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та адекватну кількість вітаміну D і кальцію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Досвід застосування препарату вагітним жінкам обмежений. У ході досліджень репродуктивної функції у тварин спостерігалася ембріотоксичність при застосуванні доз понад 5 мг/кг. Потенційний ризик для людини невідомий. Препарат застосовують у період вагітності тільки у разі нагальної потреби.

Годування груддю. Є дані щодо екскреції пантопразолу з грудним молоком. Рішення щодо застосування препарату у період годування груддю слід приймати після ретельної оцінки користі/ризиків.

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

Необхідно брати до уваги можливий розвиток побічних реакцій, таких як запаморочення та розлади зору.

У таких випадках не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують дорослим за призначенням та під безпосереднім наглядом лікаря.

Внутрішньовенне застосування препарату рекомендується тільки у разі неможливості перорального застосування. Є дані тривалості внутрішньовенного лікування до 7 днів. Тому, при клінічній можливості здійснюється перехід від внутрішньовенного введення Нольпаза® до перорального.

Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка.

Рекомендована доза становить 40 мг пантопразолу (1 флакон) на добу внутрішньовенно.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів.

Для тривалого лікування синдрому Золлінгера-Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів рекомендована початкова доза препарату Нольпаза® становить 80 мг на добу. За необхідності дозу можна титрувати, збільшуючи або зменшуючи, залежно від показників секреції кислоти в шлунку. Дози, що перевищують 80 мг на добу, необхідно розділити на два введення. Можливе тимчасове збільшення дози пантопразолу до більше 160 мг, але тривалість застосування повинна обмежуватися тільки періодом, який необхідний для адекватного контролю секреції кислоти.

У разі якщо необхідне швидке зменшення кислотності, для більшості пацієнтів досить початкової дози 2 x 80 мг для досягнення бажаного рівня (< 10 мЕкв/год) протягом 1 год.

Підготовка до застосування.

Порошок розчиняють у 10 мл 0,9 % розчину хлориду натрію, що додається у флакон. Розчин можна вводити безпосередньо або після змішування зі 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію або 5 % розчину глюкози у пластикових або скляних флаконах.

Після розведення хімічна та фізична стабільність препарату зберігається протягом 12 годин при температурі 25 °С. З мікробіологічної точки зору розведений препарат необхідно використати негайно.

Нольпазу® не можна готувати або змішувати з іншими розчинниками, окрім зазначених вище.

Внутрішньовенне введення препарату необхідно проводити протягом 2-15 хв.

Флакон призначений тільки для одноразового використання. Перед застосуванням необхідно візуально перевірити флакони з препаратом (зокрема на зміну кольору, наявність осаду).

Розведений розчин повинен мати прозорий жовтуватий колір.

Печінкова недостатність. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг (½ флакону препарату Нольпаза®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, по 40 мг).

Ниркова недостатність. Пацієнти з порушеннями функцій нирок не потребують коригування дози.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти.

Нольпаза®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, по 40 мг рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені.

Передозування.

Симптоми передозування невідомі.

У разі передозування з ознаками інтоксикації вживають загальних дезінтоксикаційних заходів.

Побічні реакції.

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

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

З боку крові та лімфатичної системи.

Агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

З боку імунної системи.

Реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок).

Метаболізм та розлади обміну речовин.

Гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерол); зміни маси тіла, гіпонатріємія, гіпомагніємія.

Психічні розлади.

Розлади сну, депресія (з ускладненнями), дезорієнтація (з ускладненнями), галюцинації, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі схильністю до даних розладів, а також загострення цих симптомів у разі їх наявності).

З боку нервової системи.

Головний біль, запаморочення, розлади смаку.

З боку органів зору.

Порушення зору/затьмареність.

З боку травного тракту.

Діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт.

З боку гепатобіліарної системи.

Підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназГТ), підвищення рівня білірубину, ураження гепатоцитів, жовтяниця, гепатоцелюлярна недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Шкірні висипання, екзантема, свербіж, кропив'янка, ангіоедема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, мультиформна еритема, фоточутливість.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Переломи стегна, зап'ястка, хребта, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Гінекомастія.

Загальні розлади.

Тромбофлебіт у місці введення, астенія, втома, нездужання, підвищення температури тіла, периферичні набряки.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після відновлення чи відновлення та розведення, хімічна та фізична стабільність для застосування зберігається протягом 12 годин при температурі 25 °C.

З мікробіологічної точки зору препарат слід вжити негайно.

Якщо препарат не був використаний негайно, за період та умови зберігання для застосування несе відповідальність особа, яка застосовує препарат.

Упаковка.

Ліофілізат у флаконах об'ємом 15 мл; по 1, 5, 10 або 20 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Виробник.

Лабораторіос Алкала Фарма С.Л., Іспанія/

Laboratorios Alcala Farma S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Каррете́ра М-300 Км 29,920 Апартадо де корреос 37 28802 Алкала де Генарес, Мадрид, Іспанія/

Carretera M-300 Km 29,920 Apartado de correos 37 28802 Alcala de Henares, Madrid, Spain.

Виробник.

Валдефарм, Франція/

Valdepharm, France.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Парк Індастрі д'інкавіль – ВР 606 27106 Вал де Р'ю Екс, Франція/

Parc Industriel d'incaville – BR 606 27106 Val de Reuil Cedex, France.