ЛП-№(000053)-(РГ-RU) от 31.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нольпаза, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пантопразол.

Каждый флакон содержит 45,1 мг пантопразола (в виде натрия сесквигидрата), в пересчете 40 мг пантопразола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 5 мг натрия цитрата дигидрата, натрия гидроксида 1 N раствор q.s. до pH 11,3 – 11,7 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Лиофилизат от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета. Допускается спекание.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нольпаза показан к применению у взрослых по следующим показаниям:

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), эрозивный гастрит (в том числе, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)).
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т. е. неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ).
- Синдром Золлингера-Эллисона.
- Эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами.
- Лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Внутривенное введение препарата должно осуществляться медицинским персоналом и под соответствующим медицинским контролем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Внутривенное применение препарата Нольпаза рекомендуется только при невозможности приема пантопразола внутрь.

Режим дозирования

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), эрозивный гастрит (в том числе, связанные с приемом НПВП), ГЭРБ

Рекомендованная суточная доза составляет 40 мг (1 флакон).

Синдром Золлингера-Эллисона

При длительном лечении синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных состояний рекомендованная суточная доза в начале лечения составляет 80 мг препарата Нольпаза внутривенно. В дальнейшем доза может быть увеличена или уменьшена. В случае применения препарата Нольпаза в суточной дозе свыше 80 мг, доза должна быть разделена на 2 введения в сутки. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг, но только на период, необходимый для адекватного контроля кислотности.

С целью неотложного подавления кислотности начальная доза пантопразола 80 мг 2 раза в сутки достаточна для снижения продукции кислоты до величины менее 10 мЭкв/час на протяжении 1 часа у большинства пациентов.

Лечение и профилактика стрессовых язв и их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация)

Рекомендованная суточная доза составляет 80 мг. В случае применения препарата Нольпаза в суточной дозе свыше 80 мг, доза должна быть разделена на 2 введения в сутки. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг.

Продолжительность лечения не более 7 дней. Как только у пациента появится возможность принимать препарат Нольпаза внутрь, внутривенное введение следует заменить приемом препарата Нольпаза, в лекарственной форме «таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой».

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени суточная доза не должна превышать 20 мг пантопразола (половина флакона).

Нарушение функции почек, пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью.

Способ применения

Препарат вводят внутривенно в течение 2–15 минут.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Приготовление раствора для внутривенного введения

Инструкцию по приготовлению раствора см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пантопразолу или к замещенным бензимидазолам, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 18 лет.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение пантопразола не показано для лечения легких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диспепсия неврогенного генеза.

Пациенты должны проконсультироваться с врачом при возникновении следующих симптомов:

- значимая непреднамеренная потеря веса;
- периодическая рвота;
- расстройство глотания;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- анемия или мелена.

При подозрении или наличии язвы желудка перед началом лечения пантопразолом следует исключить злокачественное новообразование, поскольку препарат может маскировать его симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза.

Если симптомы сохраняются, несмотря на адекватное лечение, то следует провести дальнейшее обследование.

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени необходимо контролировать биохимические показатели крови (сывороточная активность «печеночных» ферментов). При увеличении активности «печеночных» ферментов следует прекратить применение препарата.

При применении препарата Нольпаза незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций, возбудителями которых являются бактерии рода *Salmonella spp., Campylobacter spp.* или *C. difficile.*

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазанавир), из-за существенного снижения их биодоступности.

Имеются редкие сообщения о развитии тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ингибиторы протонного насоса (ИПН) в течение не менее 3 месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Могут возникнуть такие серьезные проявления гипомагниемии,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

как повышенная утомляемость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, однако гипомагниемия может развиваться незаметно и своевременно не распознаваться. Гипомагниемия может привести к развитию гипокальциемии и (или) гипокалиемии (см. раздел 4.8.). У большинства пациентов с гипомагниемией (в том числе связанной с гипокальциемией и (или) гипокалиемией) она уменьшается после заместительной терапии препаратами магния и отмены ИПН. У пациентов, которым планируется проведение длительного лечения, или у пациентов, получающих ИПН одновременно с дигоксином либо с другими препаратами, способными вызывать гипомагниемию (например, диуретики), необходимо определять содержание магния в плазме крови перед началом лечения ИПН и периодически во время лечения.

ИПН, особенно при применении высоких доз и в течение длительного времени (> 1 года), могут умеренно повышать риск возникновения переломов бедренной кости, костей запястья и позвоночника, преимущественно у пациентов пожилого возраста или при наличии других общепризнанных факторов риска. Наблюдательные исследования указывают на то, что ИПН могут повышать общий риск возникновения переломов на 10–40 %. Некоторые из этих переломов могут быть обусловлены наличием других факторов риска. Пациенты с риском остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими руководствами, а также достаточное количество витамина D и кальция.

При применении ИПН очень редко отмечается развитие подострой кожной красной волчанки (ПККВ). При возникновении поражений кожи, особенно на участках, подвергшихся воздействию солнечных лучей, а также при наличии сопутствующей артралгии, пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью, и медработнику следует оценить необходимость прекращения лечения препаратом Нольпаза. Возникновение ПККВ после предшествующего лечения ИПН может повысить риск развития ПККВ при лечении другими ИПН.

При определении лабораторных показателей необходимо учитывать, что повышенная концентрация хромогранина А (CgA) в плазме крови может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. В связи с этим применение препарата Нольпаза следует прекратить как минимум за 5 дней до определения концентрации CgA. Если концентрации CgA и гастрина не вернулись к нормальным значениям после первоначального измерения, то анализ следует повторить через 14 дней после прекращения приема ИПН.

Вспомогательные вещества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Препарат Нольпаза содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Одновременное применение препарата Нольпаза может уменьшить всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH среды желудка (например, кетоконазол, итраконазол, позаконазол и других лекарственных средств, таких как эрлотиниб).

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия не было выявлено клинически значимых взаимодействий при применении препарата Нольпаза в следующих случаях:

- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих блокаторы «медленных» кальциевых каналов (нифедипин), бета-адреноблокаторы (метопролол). Пантопразол не нарушает Р-гликопротеинзависимую абсорбцию дигоксина;
- у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, принимающих антациды, антибактериальные средства (амоксициллин, кларитромицин, метронидазол);
- у пациентов, принимающих контрацептивы для приема внутрь, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол;
- у пациентов, принимающих НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам);
- у пациентов с заболеваниями эндокринной системы, принимающих глибенкламид;
- у пациентов с тревожными состояниями и расстройствами сна, принимающих диазепам;
- у пациентов с эпилепсией, принимающих карбамазепин и фенитоин;
- у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, такие как варфарин и фенпрокумон, под контролем протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО) в начале и по окончании терапии, а также во время нерегулярного применения пантопразола. Одновременно нужно отметить, что известны случаи увеличения МНО и протромбинового времени у пациентов, получавших ИПН вместе с варфарином или с фенпрокумоном. Увеличение МНО и протромбинового времени может приводить к патологическим кровотечениям, опасным для жизни. В связи с этим такие пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью своевременного выявления увеличения МНО и протромбинового времени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Также отмечено отсутствие клинически значимого лекарственного взаимодействия с кофеином, этанолом, теофиллином.

Имеются сообщения о повышении концентрации метотрексата в плазме крови у некоторых пациентов при его одновременном применении в высоких дозах (например, 300 мг) с ИПН. Поэтому при применении высоких доз метотрексата, например, у пациентов со злокачественным новообразованием или псориазом, может возникнуть необходимость в рассмотрении вопроса о временной отмене пантопразола.

Такие ингибиторы изофермента CYP2C19, как флувоксамин, могут повышать системное действие пантопразола. Снижение дозы препарата Нольпаза может понадобиться пациентам, получающим длительное лечение высокими дозами пантопразола, или пациентам с печеночной недостаточностью.

Такие индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, как рифампицин и препараты Зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum*), могут снижать концентрацию ИПН в плазме крови, которые метаболизируются с помощью этих ферментных систем.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазанавир), из-за существенного снижения их биодоступности.

В случае если одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ и ИПН все же необходимо, рекомендуется проводить тщательный клинический контроль (например, определение вирусной нагрузки). Доза пантопразола в подобных случаях не должна превышать 20 мг в сутки. Также может потребоваться коррекция дозы ингибитора протеазы ВИЧ.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В качестве меры предосторожности необходимо исключить применение препарата Нольпаза во время беременности.

Лактация

По причине недостаточной информации о применении препарата Нольпаза у женщин в период грудного вскармливания, нельзя исключить потенциальный риск для новорожденных и младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В связи с этим необходимо принятие решения о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене/приостановлении лечения препаратом Нольпаза.

Фертильность

Данные о воздействии препарата Нольпаза на фертильность у человека отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Доклинические исследования показали отсутствие влияния на мужскую или женскую фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении пантопразола в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения» в соответствии с показаниями и в рекомендованных дозах нежелательные реакции возникают крайне редко.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приводятся данные о нежелательных побочных реакциях в зависимости от частоты их возникновения. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – агранулоцитоз;

очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – повышенная чувствительность (в том числе анафилактические реакции, включая анафилактический шок).

Нарушения метаболизма и питания:

редко – гиперлипидемия и повышение концентрации липидов (триглицеридов, холестерина) в плазме крови, изменение массы тела;

частота неизвестна – гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия[1], гипокалиемия[1].

Психические нарушения:

нечасто – нарушение сна;

редко – депрессия (включая обострения имеющихся расстройств);

очень редко – дезориентация (включая обострения имеющихся расстройств);

частота неизвестна – галлюцинации, спутанность сознания (особенно у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

предрасположенных к этому пациентов), а также обострение симптомов, имевшихся до начала терапии.

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто – головная боль, головокружение;

редко – дисгевзия (нарушение вкуса);

частота неизвестна – парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко – нарушение зрения (затуманивание).

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – полипы фундальных желез желудка (доброкачественные);

нечасто – диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт и боль в животе;

частота неизвестна – микроскопический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов (аспартатаминотранферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)) в плазме крови;

редко – повышение концентрации билирубина в плазме крови;

частота неизвестна – гепатоцеллюлярные повреждения, желтуха, печеночно-клеточная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – экзантема, кожная сыпь, дерматит, кожный зуд;

редко – крапивница, ангионевротический отек;

частота неизвестна – злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), экссудативная мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, ПККВ, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – перелом бедренной кости, костей запястья или позвоночника;

редко – артралгия, миалгия;

частота неизвестна – мышечные спазмы[2].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

частота неизвестна – острый тубулоинтерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности), эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

редко – гинекомастия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – тромбофлебит в месте введения;

нечасто – слабость, повышенная утомляемость и недомогание;

редко – повышение температуры тела, периферические отеки.

[1] Гипокальциемия и (или) гипокалиемия могут быть связаны с развитием гипомагниемии (см. раздел 4.4.).

[2] Мышечный спазм как следствие нарушения электролитного баланса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Случаев передозировки в результате применения препарата Нольпаза отмечено не было. Дозы пантопразола до 240 мг вводились внутривенно в течение 2 мин и переносились хорошо.

Лечение

В случае передозировки и только при наличии клинических проявлений проводится симптоматическая и поддерживающая терапия.

Пантопразол не выводится посредством гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор

Код АТХ: A02BC02

Механизм действия

Пантопрозол является ингибитором протонного насоса (H^+/K^+-АТФазы). Блокирует заключительную фазу секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя.

Пантопразол является замещенным бензимидазолом, подавляющим секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протонных насосов париетальных клеток.

Фармакодинамические эффекты

Пантопразол трансформируется в свою активную форму в условиях кислой среды в париетальных клетках, где он подавляет активность фермента H^+/K^+-АТФазы, т. е. блокирует заключительный этап образования соляной кислоты в желудке. Подавление активности является дозозависимым, и в результате снижается как базальная, так и стимулированная секреция кислоты. У большинства пациентов симптомы кислотозависимых заболеваний исчезают в течение 2 недель. При лечении пантопразолом, как и при применении других ИПН и блокаторов H_2-рецепторов, снижается кислотность в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

желудке, что сопровождается пропорциональным повышением концентрации гастрина в плазме крови.

Повышение концентрации гастрина обратимо.

При длительном лечении концентрация гастрина в большинстве случаев повышается вдвое. Однако чрезмерное повышение концентрации гастрина отмечается лишь в единичных случаях. Вследствие этого в небольшом числе случаев при длительном лечении отмечается слабое или умеренное увеличение количества специфических эндокринных (энтерохромаффиноподобных/ECL) клеток в желудке (как при аденоматозной гиперплазии). Исходя из результатов исследований на животных, нельзя исключить влияния длительного (более 1 года) лечения пантопразолом на эндокринные параметры щитовидной железы.

Поскольку пантопразол связывает фермент дистально по отношению к клеточным рецепторам (участвующим в регуляции секреции ионов H^+), он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции париетальных клеток другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффект при пероральном и внутривенном применении препарата одинаков.

Также при приеме пантопразола увеличивается концентрация CgA вследствие пониженной кислотности желудочного сока. Повышенная концентрация CgA может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей.

Прием ИПН необходимо прекратить в диапазоне от 5 дней до 2 недель до начала измерений CgA, что позволит вернуть к норме ложно повышенную концентрацию CgA, возникающую после приема ИПН.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Степень связывания с белками плазмы крови составляет 98 %. Объем распределения составляет 0,15 л/кг.

Биотрансформация

Метаболизируется главным образом в печени. Основным путем метаболизма пантопразола является деметилирование при помощи изофермента CYP2C19 с последующей конъюгацией с сульфатом. К другим метаболическим путям относится окисление с помощью изофермента CYP3A4.

Элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Период полувыведения (T½) пантопразола – около 1 часа, клиренс – 0,1 л/ч/кг. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонными насосами париетальных клеток T½ не коррелирует с более продолжительным кислотоподавляющим эффектом препарата. Было отмечено несколько случаев замедленной элиминации.

Большая часть пантопразола (около 80 %) выводится почками в виде метаболитов, остальное количество выводится через кишечник. Основным метаболитом в плазме крови и в моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. T½ метаболита – около 1,5 часов.

Линейность

Фармакокинетика пантопразола после однократного и многократного применения одинакова. В диапазоне доз от 10 мг до 80 мг изменения концентрации пантопразола в плазме крови носят линейный характер как после приема внутрь, так и после внутривенного введения.

Особые группы пациентов

Медленные метаболизаторы

У лиц с низкой функциональной активностью изофермента CYP2C19 (так называемых медленных метаболизаторов), метаболизм пантопразола осуществляется, вероятно, в основном изоферментом CYP3A4. После однократного приема дозы пантопразола 40 мг среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) у медленных метаболизаторов было примерно в 6 раз больше, чем у лиц, имеющих функционально активный изофермент CYP2C19 (быстрых метаболизаторов). Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) препарата в плазме крови у медленных метаболизаторов было выше примерно на 60 % в сравнении с таковым у быстрых метаболизаторов. Указанные особенности не влияют на дозировку пантопразола.

Нарушение функции почек

При применении пантопразола у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов, находящихся на гемодиализе) снижения дозы не требуется. Как и у здоровых добровольцев, T½ пантопразола является коротким. Диализируется только очень небольшая часть пантопразола. Не кумулирует.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) значение T½ увеличивается до 7–9 часов. Показатель AUC увеличивается в 5–7 раз. C_{max} в плазме крови повышается незначительно, лишь в 1,5 раза в сравнении с таковой у здоровых добровольцев.

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Небольшое повышение показателей AUC и C_{max} у пациентов пожилого возраста по сравнению с соответствующими показателями у более молодых лиц не является клинически значимым.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях безопасности, не показали особой опасности для человека, основанной на исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности.

В ходе 2-летнего исследования канцерогенности у крыс не было обнаружено нейроэндокринных новообразований. Были обнаружены плоскоклеточные папилломы кардиального отдела желудка. Механизм, приводящий к образованию карциноидов желудка при применении замещенных бензимидазолов, был тщательно исследован и позволяет сделать вывод, что это вторичная реакция на значительно повышенные уровни гастрина в сыворотке крови, возникающие во время лечения. В 2-летних исследованиях на грызунах наблюдалось увеличение количества опухолей печени у крыс и самок мышей, что было интерпретировано как результат высокой скорости метаболизма пантопразола в печени.

Незначительное усиление неопластических изменений щитовидной железы наблюдалось в группе крыс, получавших самую высокую дозу пантопразола (200 мг/кг). Возникновение этих новообразований связано с вызванными пантопразолом изменениями расщепления тироксина в печени крыс. Поскольку терапевтическая доза для человека низкая, побочных эффектов для щитовидной железы не ожидается.

В исследовании репродуктивной токсичности у крыс, предназначенном для оценки развития костей, признаки токсичности для потомства (смертность, более низкая средняя масса тела, более низкая средняя прибавка массы тела и замедление роста костей) наблюдались при показателе C_{max}, примерно в 2 раза превышающем клиническое воздействие на человека. К концу периода восстановления (без применения препарата) параметры костей были одинаковыми во всех группах; масса тела после периода восстановления так же стабилизировалась в рамках показателей до лечения. О повышенной смертности сообщалось только у детенышей крыс в возрасте до 21 дня; данный возрастной период соответствует возрастному периоду детей в возрасте до 2 лет. Актуальность этого открытия для педиатрической популяции неясна. Предыдущее исследование репродуктивной токсичности у крыс при применении более низких доз не выявило побочных эффектов при дозе 3 мг/кг по сравнению с дозой 5 мг/кг.

Исследования не выявили признаков нарушения фертильности или тератогенных эффектов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

В исследованиях также было изучено проникновение через плаценту у крыс, и было обнаружено, что степень проникновения увеличивается на поздних сроках беременности, в результате чего незадолго до рождения концентрация пантопразола у плода повышается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия цитрата дигидрат

Натрия гидроксида 1 N раствор q.s. до pH 11,3 – 11,7

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Срок хранения препарата после разведения 12 часов при температуре не выше 25 °C. Однако рекомендуется использовать раствор немедленно после приготовления во избежание микробной контаминации.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 40 мг пантопразола помещают во флакон вместимостью 15 мл из бесцветного стекла (тип I), укупоренный цветной пробкой из хлорбутилкаучука, с обкаткой алюминиевым колпачком и закрытый цветной пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Или

<u>При упаковке на АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения</u>

По 1 поддону (по 5 флаконов), или 2 поддона (по 5 флаконов), или 4 поддона (по 5 флаконов) помещают вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Поддон изготовлен из чистой прозрачной или белой пленки ПВХ или из чистой прозрачной или белой пленки ПЭТ.

<u>При упаковке на Софаримекс-Индустрия Кимика э Фармасуэтика С.А., Португалия</u>

По 5, 10 или 20 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Стерильно! Для приготовления раствора для внутривенного введения содержимое флакона растворяют в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Готовый раствор может быть введен в количестве 10 мл, также допустимо разведение в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или в 5 % растворе глюкозы. Для растворения следует использовать стеклянные или пластиковые контейнеры.

Не использовать другие растворители!

Содержимое флакона предназначено только для одноразового использования.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

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

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23868
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009)

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 56 00 11

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000053)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28 апреля 2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нольпаза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.