

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Контролок, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пантопразол.

Один флакон содержит 40,0 мг пантопразола (в виде пантопразола натрия).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или почти белый порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Контролок показан к применению у взрослых от 18 лет для лечения следующих заболеваний и состояний:

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в фазе 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. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь);
- 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

Введение препарата должно осуществляться медицинским персоналом и под соответствующим медицинским наблюдением.

Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано только в случае, когда невозможен пероральный прием. Доступны данные по внутривенному применению на срок до 7 дней. Поэтому при возникновении возможности перорального приема, внутривенное введение препарата Контролок следует прекратить и заменить приемом 40 мг пантопразола перорально.

Режим дозирования

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в том числе связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Рекомендованная внутривенная доза составляет 1 флакон препарата Контролок (40 мг пантопразола) в сутки.

Синдром Золлингера-Эллисона

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

С целью неотложного подавления кислотности начальная доза пантопразола 80 мг дважды

в сутки достаточна для снижения продукции соляной кислоты до величины менее 10 мЭкв/ч на протяжении 1 ч у большинства пациентов.

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

Рекомендованной суточной дозой является 80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза должна быть разделена на два введения в сутки. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью суточная доза пантопразола не должна превышать 20 мг в день (половина флакона пантопразола 40 мг) (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Контролок в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций в дозе 40 мг у детей в возрасте младше 18 лет на данный момент не установлены. Поэтому не рекомендуется использовать препарат Контролок у пациентов младше 18 лет. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Для приготовления раствора содержимое флакона растворяют в 10 мл 0,9 % (9 мг/мл) раствора натрия хлорида для инъекций. Инструкция по приготовлению раствора представлена в разделе 6.6. Готовый раствор может быть введен непосредственно или после смешивания со 100 мл 0,9 % (9 мг/мл) раствора натрия хлорида для инъекций или 55 мг/мл (5 %) раствора глюкозы для инъекций.

Приготовленный раствор должен быть использован в течение 12 часов.

Препарат следует вводить внутривенно в течение 2–15 мин.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Детский возраст до 18 лет;
- Беременность;
- Период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Применение пантопразола не показано для лечения легких жалоб со стороны ЖКТ, таких как диспепсия неврагического 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 возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать 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 (активность печеночных ферментов). При увеличении активности печеночных ферментов следует прекратить применение препарата.

При приеме препарата Контролок 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 ВИЧ, всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазанавир), из-за существенного снижения их биодоступности.

Имеются сообщения о развитии тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ингибиторы протонного насоса (ИПН) в течение не менее 3-х месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Могут возникнуть такие серьезные проявления гипомагниемии, как повышенная утомляемость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, однако гипомагниемия может развиваться незаметно и своевременно не распознаваться. Гипомагниемия может привести к гипокальциемии и/или гипокалиемии (см. раздел 4.8). У большинства пациентов гипомагниемия (и гипомагниемия, связанная с гипокальциемией и/или гипокалиемией) уменьшается после заместительной терапии препаратами магния и отмены ИПН.

У пациентов, которым планируется длительное лечение, или у пациентов, получающих ИПН вместе с диоксином либо с другими препаратами, способными вызывать гипомагниемия (например, диуретики), необходимо определять концентрацию магния в крови перед началом лечения ИПН и периодически во время лечения.

ИПН, особенно при использовании высоких доз и в течение длительного времени (> 1 года), могут умеренно повышать риск возникновения переломов бедренной кости, костей запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей 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 и достаточное количество витамина D и кальция.

При применении пантопразола были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включающие многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел 4.8).

При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным медицинским наблюдением.

При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии этих нежелательных реакций, следует немедленно прекратить применение препарата Контролок и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения.

При лечении 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 Контролок. 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) может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. В связи с этим применение препарата Контролок следует прекратить как минимум за 5 дней до определения концентрации CgA. Если концентрации

CgA и гастрин не вернулись к нормальным значениям после первоначального измерения, то анализ следует повторить через 14 дней после прекращения приема ИПН.

Натрий

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, фармакокинетика всасывания которых зависит от pH

Из-за выраженного и длительного подавления желудочной секреции пантопразол может нарушать всасывание лекарственных препаратов, для которых pH желудка является важным фактором пероральной биодоступности, например, некоторых противогрибковых азолов, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол и других лекарственных средств, например, эрлотиниба.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от внутрижелудочной pH, например, с атазанавиром, из-за существенного снижения их биодоступности (см. раздел 4.4).

Если комбинированное использование ингибитора протеазы ВИЧ с ИПН считается все же необходимым, рекомендуется проводить тщательный клинический контроль (например, определение вирусной нагрузки). Доза пантопразола не должна превышать 20 мг в день. Может потребоваться корректировка дозировки ингибитора протеазы ВИЧ.

Антикоагулянты кумаринового ряда (фенпрокоумон или варфарин)

Совместное применение пантопразола с варфарином или с фенпрокумоном не влияло на фармакокинетику варфарина, фенпрокумона или международное нормализованное отношение (МНО). Однако имеются сообщения об увеличении МНО и протромбинового времени у пациентов, получающих ИПН вместе с варфарином или с фенпрокумоном. Увеличение МНО и протромбинового времени может привести к патологическим кровотечениям и даже к смерти. Пациенты, получающие пантопразол с варфарином или с фенпрокумоном, должны находиться под наблюдением для выявления увеличения МНО и протромбинового времени.

Метотрексат

Имеются сообщения о повышении уровня метотрексата в крови у некоторых пациентов при его совместном применении в высоких дозах (например, 300 мг) с ИПН. Поэтому при использовании высоких доз метотрексата, например, при раке или псориазе, может возникнуть необходимость в рассмотрении вопроса о временной отмене пантопразола.

Другие исследования взаимодействия

Пантопразол активно метаболизируется в печени с помощью ферментной системы цитохрома P450. Основным путем метаболизма является деметилирование с помощью CYP2C19, а среди других путей метаболизма отмечается окисление с помощью CYP3A4.

В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые также метаболизируются с помощью этих изоферментов как карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и пероральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол, не было выявлено клинически значимого взаимодействия.

Нельзя исключить взаимодействия пантопразола с другими лекарственными препаратами или веществами, которые метаболизируются с помощью той же ферментной системы.

Результаты различных исследований взаимодействия показывают, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, метаболизируемых с помощью изоферментов CYP1A2 (например, кофеин, теофиллин), CYP2C9 (например, пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (например, метопролол), CYP2E1 (например, этанол) и не мешает всасыванию дигоксина, связанному с р-гликопротеином.

Взаимодействия с совместно принимавшимися антацидами не наблюдалось.

Исследования взаимодействия также проводились при совместном приеме пантопразола с соответствующими антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин). Клинически значимого взаимодействия обнаружено не было.

Лекарственные препараты, которые подавляют или усиливают активность CYP2C19: Такие ингибиторы активности CYP2C19, как флувоксамин, могут повышать системную экспозицию пантопразола. Снижение дозы может понадобиться пациентам, получающим длительное лечение высокими дозами пантопразола, или пациентам с печеночной недостаточностью.

Такие индукторы активности CYP2C19 и CYP3A4, как рифампицин и зверобой (*Hypericum perforatum*), могут снижать концентрации в плазме ИПП, которые метаболизируются с помощью этих ферментных систем.

Влияние на лабораторные показатели

Имеются сообщения о ложноположительных результатах некоторых скрининговых тестов мочи на тетрагидроканнабинол у пациентов, принимающих пантопразол. Для подтверждения положительных результатов следует рассмотреть альтернативный метод диагностики.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Умеренное количество данных по беременным женщинам (300–1000 исходов беременности) указывает на отсутствие пороков развития или эмбриональной/неонатальной токсичности пантопразола.

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Применение при беременности противопоказано.

Лактация

В исследованиях на животных было показано, что пантопразол проникает в грудное молоко. Имеется недостаточно информации касательно проникновения пантопразола в грудное молоко у людей, однако сообщения о проникновении в грудное молоко у людей поступали. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, исключить нельзя. Поэтому решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/приостановлении лечения препаратом Контролок принимается с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Контролок для женщины.

Фертильность

В исследованиях на животных признаков нарушения фертильности вследствие применения пантопразола не наблюдалось (см. раздел 5.3).

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

Пантопразол не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность управления транспортом и на работу с механизмами.

Могут возникнуть такие нежелательные реакции, как головокружение и нарушение зрения (см. раздел 4.8). При их развитии пациенты не должны управлять транспортом или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Развитие нежелательных реакций (НР) можно ожидать примерно у 5 % пациентов.

В представленной ниже таблице указаны нежелательные реакции, зарегистрированные при применении пантопразола и расположенные в соответствии со следующей частотной классификацией:

Очень часто	$\geq 1/10$
Часто	$\geq 1/100$, но $< 1/10$

Нечасто	$\geq 1/1000$, но $< 1/100$
Редко	$\geq 1/10000$, но $< 1/1000$
Очень редко	$< 1/10000$, включая отдельные случаи
Частота неизвестна	на основании имеющихся данных оценить невозможно

Все нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде, невозможно отнести к какой-либо конкретной частотной категории, и поэтому их частота указана как «частота неизвестна».

В рамках каждой частотной категории нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	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 (см. раздел 4.4); Гипокальциемия ¹ ; Гипокалиемия ¹
Психические нарушения		Нарушение сна	Депрессия (и все случаи ухудшения ее симптомов)	Дезориентация (и все случаи ухудшения ее симптомов)	Галлюцинации; Спутанность сознания (особенно у предрасположенных пациентов, а также ухудшение этих симптомов, если они имелись ранее)
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль; Головокружение	Нарушение вкуса		Парестезия

Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения/неясное зрение		
Желудочно-кишечные нарушения	Полипы фундальных желез желудка (доброкачественные)	Диарея; Тошнота/Рвота; Вздутие живота и Метеоризм; Запор; Сухость во рту; Боль и дискомфорт в животе			Микроскопический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня печеночных ферментов (трансаминазы, γ-ГТ)	Повышение уровня билирубина		Гепатоцеллюлярное повреждение; Желтуха; Гепатоцеллюлярная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь/Экзантема/высыпание; Зуд	Крапивница; Ангионевротический отек		Злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона); Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); Лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром); Экссудативная многоформная эритема; Светочувствительность; Подострая кожная красная

					волчанка (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Перелом бедренной кости, запястья или позвоночника (см. раздел 4.4)	Артралгия; Миалгия		Спазм мышц ²
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Тромбофлебит в месте инъекции	Астения, повышенная утомляемость и недомогание	Повышение температуры тела; Периферические отеки		

¹ Гипокальциемия и/или гипокалиемия могут быть связаны с гипомagneмией (см. раздел 4.4).

² Спазм мышц вследствие нарушения электролитного баланса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Тел: + 7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

г. Нур-Султан, 010000, ул. А. Иманова, 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 23 51 35

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

До настоящего времени явлений передозировки в результате применения препарата Контролок отмечено не было.

Системное воздействие до 240 мг внутривенно в течение 2 минут переносилось хорошо. Поскольку пантопразол в значительной степени связывается с белками плазмы, он с трудом выводится при диализе.

В случае передозировки при наличии клинических проявлений интоксикации можно рекомендовать лишь симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор протонного насоса

Код АТХ: A02BC02

Механизм действия

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

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 исчезают в течение 2-х недель. При лечении пантопразолом, как и при использовании других ИПН и блокаторов H_2 -рецепторов, снижается кислотность в желудке и, тем самым, повышается уровень гастрина пропорционально снижению кислотности. Повышение уровня гастрина обратимо. Поскольку пантопразол связывает фермент дистально по отношению к клеточному рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект при пероральном и внутривенном применении препарата одинаков.

Фармакодинамические эффекты

При применении пантопразола повышается уровень гастрина натощак. При краткосрочном применении препарата уровень гастрина в большинстве случаев не превышает верхней границы нормы. При длительном лечении уровень гастрина в большинстве случаев повышается вдвое. Однако чрезмерное повышение уровня 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 аденоматоидной гиперплазии). Однако, согласно проведенным на данный момент исследованиям, образование клеток-предшественников раковых опухолей (атипичная гиперплазия) или опухолей желудка, выявленных в экспериментах на животных (см. раздел 5.3), у людей не наблюдалось.

Исходя из результатов исследований на животных, нельзя исключать влияния длительного (более 1 года) лечения пантопразолом на эндокринные параметры щитовидной железы.

Во время приема антисекреторных препаратов повышается уровень сывороточного

гастрина в ответ на снижение секреции кислоты. Также увеличивается уровень CgA из-за пониженной кислотности желудочного сока. Повышенный уровень CgA может влиять на результаты исследований нейроэндокринных опухолей.

Доступные публикации свидетельствуют о том, что прием ИПН необходимо прекратить за период от 5 дней до 2 недель до начала измерений CgA, что позволит вернуть к норме ложно повышенный уровень CgA, возникающий вследствие приема ИПН.

5.2. Фармакокинетические свойства

Общая фармакокинетика

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

Распределение

Связывание пантопразола с белками плазмы крови составляет 98 %. Объем распределения составляет примерно 0,15 л/кг.

Биотрансформация

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

Элиминация

Конечный период полувыведения составляет примерно 1 час, а клиренс около 0,1 л/ч/кг. Отмечено несколько случаев задержки выведения. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонным насосом париетальных клеток период полувыведения не коррелирует с гораздо более длительным действием (ингибирование секреции кислоты). Большая часть пантопразола (около 80 %) экскретируется почками в виде метаболитов, остальное количество выводится с калом. Основным метаболитом в плазме крови и в моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (около 1,5 ч) ненамного превышает период полувыведения пантопразола.

Особые группы пациентов

Медленные метаболизаторы

Примерно у 3 % европейской популяции отмечается низкая функциональная активность фермента CYP2C19, и их называют медленными метаболизаторами. У этих людей метаболизм пантопразола катализируется, вероятно, в основном CYP3A4. После приема однократной дозы пантопразола 40 мг средняя площадь под кривой «концентрация-время» была примерно в 6 раз больше у медленных метаболизаторов, чем у лиц, имеющих функционально активный фермент CYP2C19 (быстрые метаболизаторы). Максимальная концентрация в плазме повышалась примерно на 60 %. Эти результаты не влияют на дозировку пантопразола.

Почечная недостаточность

Рекомендации по снижению дозы при использовании пантопразола у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов, находящихся на диализе) отсутствуют. Как и у здоровых людей, период полувыведения пантопразола у таких пациентов короткий. Диализуется очень небольшое количество пантопразола. Несмотря на то, что у основного метаболита умеренно длительный период полувыведения (2–3 ч), выведение все равно происходит быстро, и поэтому накопления не происходит.

Печеночная недостаточность

Хотя у пациентов с циррозом печени (классы А и Б по шкале Чайлд-Пью) период полувыведения увеличивается до 7–9 ч, а значения AUC увеличиваются в 5–7 раз, максимальная концентрация в сыворотке повышается немного, лишь в 1,5 раза в сравнении с таковой у здоровых добровольцев.

Лица пожилого возраста

Небольшое повышение значений AUC и $C_{\max}$ у добровольцев пожилого возраста по сравнению с более молодыми добровольцами также не имеет клинического значения.

Дети

После однократного внутривенного введения пантопразола в дозе 0,8 или 1,6 мг/кг массы тела детям в возрасте 2–16 лет не определялось значимой связи между клиренсом пантопразола и возрастом или массой тела пациента. AUC и объем распределения соответствовали данным, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исходя из стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности, в доклинических данных не было выявлено особой опасности для человека.

В двухгодичных исследованиях канцерогенности у крыс были обнаружены нейроэндокринные опухоли. Кроме того, в кардиальном отделе желудка у крыс были выявлены плоскоклеточные папилломы. Механизм образования злокачественных опухолей желудка под воздействием замещенных бензимидазолов тщательно изучался, что позволило сделать вывод о том, что образование опухоли является вторичной реакцией на выраженное повышение уровня гастрина в сыворотке, возникающее у крыс во время длительного лечения высокими дозами. В двухгодичных исследованиях у грызунов наблюдалось повышенное количество опухолей печени у крыс и у самок мышей, что было признано связанным с высоким уровнем метаболизма пантопразола в печени.

Небольшое повышение частоты новообразований в щитовидной железе наблюдалось в группе крыс, получавших наивысшую дозу (200 мг/кг). Возникновение этих новообразований связано с вызванными пантопразолом изменениями в процессе распада тироксина в печени у крыс. Поскольку терапевтическая доза у людей низкая, вредного воздействия на щитовидную железу у людей не ожидается.

В пре- и постнатальном репродуктивном исследовании на крысах, предназначенном для оценки развития костей, признаков токсичности у потомства (смертность, уменьшение массы тела, низкая средняя прибавка массы тела и снижение роста костей) при воздействии ($C_{\max}$) примерно в 2 раза больше, чем при клиническом воздействии на человека. К концу фазы восстановления параметры костей были схожи по группам, и вес тела также имел тенденцию к обратимости после периода восстановления без применения препарата. Повышенная смертность отмечается только у крыс в период грудного вскармливания (возраст до 21 дня), который, по оценкам, соответствует младенцам в возрасте до 2 лет. Уместность этих данных для педиатрической популяции неясна. Предыдущее пре- и постнатальное исследование на крысах в несколько меньших дозах не обнаружили никаких побочных эффектов при 3 мг/кг по сравнению с низкой дозой 5 мг/кг в этом исследовании.

Исследования не выявили признаков нарушения фертильности или тератогенных эффектов. Проникновение препарата в плаценту изучалось у крыс, и было выявлено повышение уровня проникновения с увеличением срока беременности. В результате этого повышенная концентрация пантопразола определяется в организме плода незадолго до рождения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетат

Гидроксид натрия (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После растворения или растворения и разведения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать сразу же после приготовления. Если препарат не использовался сразу после приготовления, то ответственность за продолжительность и условия хранения готового раствора несет пользователь. В этом случае хранение препарата не должно превышать 12 часов при температуре 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в картонной пачке) для того, чтобы защитить от света.

Хранить при температуре ниже 25 °С.

Условия хранения восстановленного и разбавленного лекарственного средства приведены в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 40 мг пантопразола во флаконах прозрачного стекла, укупоренных резиновой пробкой и обжатых колпачком алюминиевым с диском из полипропилена.

По 1 флакону помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем. Для контроля первого вскрытия на картонную пачку возможно нанесение прозрачных защитных наклеек (при необходимости).

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

Для приготовления раствора для внутривенного введения содержимое флакона растворяют путем введения (инъекции) во флакон 10 мл 0,9 % (9 мг/мл) раствора хлорида натрия для инъекций. Готовый раствор после разведения должен быть от бесцветного до желтоватого цвета. Этот раствор можно вводить непосредственно или после смешивания со 100 мл 0,9 % (9 мг/мл) раствора хлорида натрия для инъекции или 5 % (55 мг/мл) раствора глюкозы для инъекций. Для разведения следует использовать стеклянные или пластмассовые контейнеры.

После растворения или растворения и разведения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Препарат Контролок не следует готовить или смешивать с какими-либо другими не указанными выше растворителями.

Препарат следует вводить внутривенно в течение 2–15 мин.

Содержимое флакона предназначено только для однократного использования.

Весь оставшийся во флаконе препарат или препарат с измененным внешним видом (например, если наблюдается помутнение или осадок) следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда ГмбХ, Германия

Takeda GmbH, Germany

Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва, ул. Усачева, д.2, стр.1
Тел: +7 (495) 933 55 11
Факс: +7 (495) 502 16 25
Адрес электронной почты: russia@takeda.com

Республика Казахстан
ТОО «Такеда Казахстан»
050040, г. Алматы, ул. Шашкина 44
Тел: + 7 (727) 244 40 04
Факс: + 7 (727) 244 40 05
Адрес электронной почты: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000303)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 июля 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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