

## **Состав**

действующее вещество: pantoprazole;

1 флакон содержит 42,3 мг пантопразола натрия (что эквивалентно 40,0 мг пантопразола);

вспомогательные вещества: динатрия эдетат, натрия гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: сухой порошок от белого до беловатого цвета.

Разведенный раствор – прозрачный желтоватый раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения кислотозависимых заболеваний. Ингибиторы протонной помпы. Пантопразол. Код АТХ А02В С02.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.* Пантопразол-замещенный бензимидазол, который ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протонных помп париетальных клеток.

Пантопразол трансформируется в активную форму в кислотной среде в париетальных клетках, где ингибирует фермент  $H^+-K^+-ATP$ азу, то есть блокирует конечный этап выработки соляной кислоты в желудке. Ингибирование является дозозависимым и касается как базальной, так и стимулированной секреции кислоты. У большинства пациентов симптомы исчезают в течение 2 недель. Применение пантопразола, как и других ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ингибиторов  $H_2$ -рецепторов, снижает кислотность в желудке и таким образом увеличивает секрецию гастрина пропорционально уменьшению кислотности. Увеличение секреции гастрина является обратимым. 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.

Применение пантопразола увеличивает уровни гастрина натощак. При краткосрочном применении они в большинстве случаев не превышают верхней границы нормы. В случае длительного лечения уровни гастрина в большинстве случаев возрастают вдвое. Их чрезмерное увеличение возникает лишь в единичных случаях. Как следствие, иногда при длительном лечении наблюдается слабое или умеренное увеличение специфических эндокринных (ECL) клеток в желудке (подобно аденоматоидной гиперплазии). Однако, согласно проведенным на данный момент исследованиями, образование клеток-предшественников нейроэндокринных опухолей (атипичная гиперплазия) или нейроэндокринных опухолей желудка, которые были обнаружены в исследованиях на животных, у людей не наблюдалось.

Учитывая результаты исследований на животных, нельзя полностью исключить влияние длительного (более одного года) лечение пантопразолом на эндокринные параметры щитовидной железы.

На фоне лечения антисекреторными лекарственными средствами уровень гастрина в сыворотке крови возрастает в ответ на снижение секреции кислоты. Кроме того, из-за снижения кислотности желудка повышается уровень хромогранина А (CgA). Повышенный уровень CgA может влиять на результаты исследований при диагностике нейроэндокринных опухолей. Имеющиеся опубликованные данные свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами протонной помпы следует прекратить в течение периода от 5 дней до 2 нед до измерений уровня CgA. Это позволяет уровню CgA, который может быть ложно повышенным после лечения ИПП, вернуться в диапазон нормальных значений.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства не изменяются после однократного или повторного приема. В диапазоне доз от 10 до 80 мг фармакокинетика пантопразола в плазме остается линейной как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении.

*Распределение.* Связывание пантопразола с белками сыворотки составляет около 98%. Объем распределения - около 0,15 л/кг.

*Биотрансформация.* Вещество метаболизируется почти исключительно в печени. Основным метаболическим путем является деметилирование с помощью CYP2C19 с последующей сульфатной конъюгацией; к другим метаболическим путям относится окисление с помощью CYP3A4.

*Выведение.* Конечный период полувыведения составляет около 1 часа, а клиренс - 0,1 л/ч/кг. Было отмечено несколько случаев задержки вывода. Вследствие

специфического связывания пантопразола с протонными помпами париетальных клеток период полувыведения не коррелирует с гораздо более длительной продолжительностью действия (ингибирование секреции кислоты).

Основная часть метаболитов пантопразола выводится с мочой (около 80%), остальное выводится с калом. Основным метаболитом как в сыворотке, так 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.* Около 3% европейцев имеют низкую функциональную активность фермента CYP2C19; их называют медленными метаболизаторами. В организмах таких лиц метаболизм пантопразола, вероятно, главным образом катализируется ферментом CYP3A4. После приема одной дозы 40 мг пантопразола средняя площадь, ограниченная фармакокинетической кривой "концентрация в плазме-время", была примерно в 6 раз больше у медленных метаболизаторов, чем у лиц, имеющих функционально активный фермент CYP2C19 (быстрые метаболизаторы). Средняя пиковая концентрация в плазме выросла примерно на 60%. Эти результаты не влияют на дозировку пантопразола.

*Нарушение функции почек.* Рекомендаций по снижению дозы при назначении пантопразола пациентам с пониженной функцией почек (в том числе пациентам на диализе) нет. Как и у здоровых добровольцев, период полувыведения пантопразола в них является коротким. Диализируются лишь очень небольшие количества пантопразола. Несмотря на то, что у основного метаболита умеренно длительный период полувыведения (2-3 ч), выведение все равно является быстрым, поэтому кумуляции не происходит.

*Нарушение функции печени.* Хотя у пациентов с циррозом печени (классы А и В по Чайлду – пью) период полувыведения возрастает до 7-9 часов, а AUC увеличивается в 5-7 раз, максимальная концентрация в сыворотке увеличивается лишь незначительным образом - в 1,5 раза – по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

*Пациенты пожилого возраста.* Незначительное увеличение 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 детям в возрасте от 2 до 16 лет не было отмечено значимой связи

между клиренсом пантопразола и возрастом или массой тела пациента. AUC и объем распределения соответствовали данным, полученным во время исследований с участием взрослых.

## **Показания**

- Рефлюкс-эзофагит.
- Язва желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Синдром Золлингера-Эллисона и другие гиперсекреторные патологические состояния.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному веществу, производным бензимидазола и любого компонента препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от pH. В результате полного и длительного ингибирования секреции соляной кислоты пантопразол может влиять на абсорбцию препаратов, для которых значение pH желудочного сока является важным фактором их биодоступности (например некоторых противогрибковых препаратов, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, или других препаратов, таких как эрлотиниб).

*Ингибиторы протеазы ВИЧ.* Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного pH, из-за существенного снижения их биодоступности (см. раздел «Особенности применения»).

Если сочетанного применения ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами протонной помпы нельзя избежать, рекомендуется тщательный клинический мониторинг (например вирусной нагрузки). Не следует превышать суточную дозу пантопразола 20 мг. Может возникнуть необходимость корректировки дозы ингибиторов протеазы ВИЧ.

*Кумариновые антикоагулянты (фенпрокумон и варфарин).*

Совместное применение пантопразола с варфарином или фенпрокумоном не влияло на фармакокинетику варфарина, фенпрокумона или МНИ (международный нормализованный индекс). Однако сообщалось о повышении

МНИ и удлинении протромбинового времени у пациентов, которые совместно применяли ИПП и варфарин или фенпрокумон. Повышение МНИ и удлинение протромбинового времени могут привести к развитию патологического кровотечения и даже смерти. В случае такого совместного применения необходим мониторинг мни и протромбинового времени.

*Метотрексат.* Сообщалось, что одновременное применение высоких доз метотрексата (например, 300 мг) и ингибиторов протонной помпы увеличивает уровни метотрексата в крови у некоторых пациентов. Пациентам, которые применяют высокие дозы метотрексата, например, больным раком или псориазом, рекомендуется временно прекратить лечение пантопразолом.

*Другие взаимодействия.* Пантопразол в значительной степени метаболизируется в печени через систему ферментов цитохрома P450. Основной путь метаболизма – деметилирование с помощью CYP2C19, другие метаболические пути включают окисление ферментом CYP3A4. Исследования с лекарственными средствами, которые также метаболизируются с помощью этих путей, такими как карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и пероральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол, не выявили клинически значимых взаимодействий.

Нельзя исключать взаимодействие пантопразола с другими препаратами, которые метаболизируются через эту же ферментную систему.

Результаты целого ряда исследований о возможных взаимодействиях указывают, что пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, которые метаболизируются с помощью CYP1A2 (например, кофеина, теофиллина), CYP2C9 (например, пироксикама, диклофенака, напроксена), CYP2D6 (например, метопролола), CYP2E1 (например, этанол), не влияет на р-гликопротеин, ассоциируется с всасыванием дигоксина.

Не выявлено взаимодействия с одновременно назначаемыми антацидами.

Также были проведены исследования взаимодействия пантопразола с одновременно назначенными определенными антибиотиками (Кларитромицин, метронидазол, амоксициллин). Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не выявлено.

*Лекарственные средства, которые ингибируют или индуцируют CYP2C19.* Ингибиторы CYP2C19, такие как флувоксамин, могут увеличивать системное влияние пантопразола. Следует рассмотреть необходимость снижения дозы препарата для пациентов, которые получают длительную терапию пантопразолом в высоких дозах, и для пациентов с нарушениями функции

печени. Индукторы ферментов, влияющих на CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и зверобой (*Hypericum perforatum*), могут снижать плазменные концентрации ИПП, которые метаболизируются через эти ферментные системы.

## **Особенности применения**

*Злокачественные новообразования желудка.* Симптоматическая ответ на применение пантопразола может маскировать симптомы злокачественных новообразований желудка и откладывать их диагностику. При наличии тревожных симптомов (например, существенной потери массы тела, периодической рвоты, дисфагии, рвоты с кровью, анемии, мелены), а также при подозрении или наличии язвы желудка нужно исключить наличие злокачественного процесса.

Если симптомы сохраняются при адекватном лечении, необходимо провести дополнительное обследование.

*Нарушение функции печени.* Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени необходимо регулярно контролировать уровень печеночных ферментов. В случае повышения уровня печеночных ферментов лечение препаратом необходимо прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Ингибиторы протеазы ВИЧ.* Не рекомендуется совместное применение пантопразола с ингибиторами протеазы ВИЧ (такими как атазанавир), абсорбция которых зависит от внутрижелудочного pH, из-за существенного снижения их биодоступности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные бактериями.* Лечение препаратом Контролок® может в незначительной степени повысить риск возникновения желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими бактериями, как *Salmonella* и *Campylobacter* или *C. Difficile*.

*Натрий.* Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе, то есть, по сути, является безнатриевым препаратом.

*Гипомагниемия.* Наблюдались случаи тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ИПП, такие как пантопразол, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев в течение года. Могут возникнуть и сначала незаметно развиваться такие серьезные клинические проявления гипомагниемии: усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия. В случае гипомагниемии в большинстве случаев состояние пациентов улучшалось после заместительной корректирующей терапии препаратами

магния и прекращения приема ИПП.

Пациентам, нуждающимся в длительной терапии, или пациентам, которые принимают ИПП одновременно с дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомagneмию (например, диуретиками), нужно определять уровень магния перед началом лечения ИПП и периодически во время лечения.

*Переломы костей.* Длительное лечение (более 1 года) высокими дозами ингибиторов протонной помпы может умеренно увеличить риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пациентов пожилого возраста или при наличии других факторов риска.

Наблюдательные исследования указывают на то, что применение ингибиторов протонной помпы может увеличить общий риск переломов на 10-40%. Некоторые из них могут быть обусловлены другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и потреблять достаточное количество витамина D и кальция.

*Подострая кожная красная волчанка.* Применение ингибиторов протонной помпы связывают с очень редкими случаями развития подострой кожной красной волчанки. Если возникает поражение, особенно на участках, подвергающихся воздействию солнечного света, и это сопровождается артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться к врачу, который рассмотрит необходимость прекращения применения препарата Контролок®. Возникновение подострого кожного красной волчанки у пациентов во время предшествующей терапии ингибиторами протонной помпы может повысить риск его развития при применении других ингибиторов протонной помпы.

*Влияние на результаты лабораторных исследований.*

Повышенный уровень хромогранина а (CgA) может влиять на результаты исследований при диагностике нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать такого влияния, лечение препаратом Контролок® следует временно прекратить по крайней мере за 5 дней до проведения оценки уровня CgA (см. раздел «Фармакодинамика»). Если уровни CgA и гастрин не вернулись в диапазон нормальных значений после начального измерения, следует провести повторные измерения через 14 дней после отмены лечения ингибиторами протонной помпы.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пантопразол не влияет или имеет очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Необходимо принимать во внимание возможное развитие побочных реакций, таких как головокружение и расстройства зрения (см. раздел «Побочные реакции»). В таких случаях не следует управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Имеющиеся данные по применению препарата Контролок® беременным женщинам (около 300-1000 сообщений о результатах беременности) указывают на отсутствие эмбриональной или фето/неонатальной токсичности препарата. В ходе исследований на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. В качестве меры предосторожности следует избегать применения препарата Контролок® беременным женщинам.

*Кормление грудью.* Исследования на животных показали экскрецию пантопразола в грудное молоко. Недостаточно данных об экскреции пантопразола в грудное молоко человека, однако о такой экскреции сообщалось. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении/воздержании от лечения препаратом Контролок® следует принимать с учетом пользы от кормления грудью для ребенка и пользы от лечения препаратом Контролок® для женщины.

*Фертильность.* Пантопразол не нарушал фертильность в исследованиях на животных.

### **Способ применения и дозы**

Препарат применяют по назначению врача и под надлежащим медицинским наблюдением.

Внутривенное применение препарата рекомендуется только в случае невозможности перорального применения. Есть данные по продолжительности внутривенного лечения до 7 дней. Поэтому, как только становится возможным пероральное применение пантопразола, осуществляется переход от внутривенного введения препарата Контролок к пероральному применению пантопразола в дозе 40 мг.

*Рефлюкс-эзофагит, язва двенадцатиперстной кишки, язва желудка.*

Рекомендуемая доза составляет 40 мг пантопразола (1 флакон) в сутки внутривенно.



## *Лечение синдрома Золлингера-Эллисона и других гиперсекреторных патологических состояний.*

Для длительного лечения синдрома Золлингера – Эллисона и других гиперсекреторных патологических состояний рекомендуемая начальная доза препарата Контролок составляет 80 мг в сутки. При необходимости дозу можно титровать, увеличивая или уменьшая в зависимости от показателей секреции кислоты в желудке. Дозы, превышающие 80 мг в сутки, необходимо разделить на два введения. Возможно временное увеличение дозы пантопразола до более 160 мг, но продолжительность применения должна ограничиваться только периодом, который необходим для адекватного контроля секреции кислоты.

Если необходимо быстрое уменьшение кислотности, для большинства пациентов достаточно начальной дозы 2 \* 80 мг для достижения желаемого уровня (< 10 мэкв/ч) в течение 1 ч.

### *Подготовка к применению.*

Порошок растворяют в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия, который добавляется во флакон. Раствор можно вводить непосредственно или после смешивания со 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы в пластиковых или стеклянных флаконах.

После разведения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 °С. С микробиологической точки зрения разведенный препарат необходимо использовать немедленно.

Контролок нельзя готовить или смешивать с другими растворителями, кроме указанных выше.

Внутривенное введение препарата необходимо проводить в течение 2-15 мин.

Флакон предназначен только для одноразового использования. Остатки препарата или препарат, физико-химические свойства которого изменились (в частности изменился цвет, появился осадок), необходимо утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

Разбавленный раствор должен иметь прозрачный желтоватый цвет.

*Печеночная недостаточность.* Пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени не следует превышать суточную дозу 20 мг (½ флакона препарата Контролок, порошок для раствора для инъекций 40 мг) (см. раздел «Особенности применения»).

*Почечная недостаточность.* Пациенты с нарушениями функций почек не нуждаются в корректировке дозы.

Пациенты пожилого возраста не нуждаются в корректировке дозы.

## **Дети**

Контролок®, порошок для раствора для инъекций, не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данные по безопасности и эффективности препарата для этой возрастной категории ограничены. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе «Фармакокинетика», однако рекомендации по дозировке не могут быть предоставлены.

## **Передозировка**

Симптомы передозировки неизвестны.

Дозы до 240 мг при внутривенном введении в течение 2 минут хорошо переносились. Поскольку пантопразол экстенсивно связывается с белками, он не относится к препаратам, которые легко выводятся с помощью диализа.

В случае передозировки с появлением клинических признаков интоксикации применяют симптоматическую и поддерживающую терапию. Рекомендаций по специфической терапии нет.

## **Побочные реакции**

Возникновение побочных реакций может ожидать у около 5% пациентов. Самая частая побочная реакция-тромбофлебит в месте введения. Диарея и головная боль возникали у около 1% пациентов.

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (частота не определена по имеющимся данным).

Для всех побочных реакций, о которых сообщалось во время постмаркетингового периода, невозможно определить частоту, поэтому они отмечаются с частотой «неизвестно».

В пределах каждой категории частоты побочные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Редко: агранулоцитоз.

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы.*

Редко: реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции, анафилактический шок).

*Метаболизм и расстройства обмена веществ.*

Редко: гиперлипидемия и повышение уровня липидов (триглицериды, холестерол), изменения массы тела.

Неизвестно: гипонатриемия, гипомагниемия (см. раздел «особенности применения»), гипокальциемия<sup>1</sup>, гипокалиемия.

*Психические расстройства.*

Нечасто: расстройства сна.

Редко: депрессия (в том числе обострение).

Очень редко: дезориентация (в том числе обострение).

Неизвестно-галлюцинация, спутанность сознания (особенно у пациентов со склонностью к таким расстройствам, а также обострение этих симптомов в случае их предыдущего существования).

*Со стороны нервной системы.*

Нечасто: головная боль, головокружение.

Редко: расстройства вкуса.

Неизвестно: парестезия.

*Со стороны органов зрения.*

Редко: нарушение зрения / затуманивание зрения.

Со стороны пищеварительного тракта.

Часто полипы из фундальных желез (доброкачественные).

Нечасто: диарея, тошнота, рвота, метеоризм, запор, сухость во рту, абдоминальная боль и дискомфорт.

*Со стороны гепатобилиарной системы.*

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз, γ-ГТ).

Редко: повышение уровня билирубина.

Неизвестно: поражение гепатоцитов, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: кожные высыпания, экзантема, зуд.

Редко: крапивница, ангионевротический отек.

Неизвестно: синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность, подострая кожная красная волчанка (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Нечасто: переломы бедра, запястья, позвоночника (см. раздел «особенности применения»).

Редко: артралгия, миалгия.

Неизвестно: спазм мускул<sup>2</sup>.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Неизвестно: интерстициальный нефрит (с возможным развитием почечной недостаточности).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Редко: гинекомастия.

*Общие расстройства.*

Часто: тромбофлебит в месте введения.

Нечасто: астения, усталость, недомогание.

Редко: повышение температуры тела, периферические отеки.

<sup>1</sup> гипокальциемия одновременно с гипомagneмией.

<sup>2</sup> Спазм мышц как следствие нарушения баланса электролитов.

**Срок годности**

3 года.

С микробиологической точки зрения разведенный препарат необходимо использовать немедленно. Однако физико-химическая стабильность разведенного препарата сохраняется в течение 12 часов при температуре 25 °С.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте!

**Упаковка**

Порошок для раствора для инъекций во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Такеда ГмБХ.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Роберт-Бош-Штрассе 8, 78224 Зинген, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).