

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Контролок, 40 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Пантопразол (в виде сесквигидрата натрия)

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон содержит

активное вещество - пантопразола натрия сесквигидрат 45,10 мг (эквивалентно пантопразолу 40,0 мг)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата - динатрия эдетат, гидроксида натрия

Полный список вспомогательных веществ см в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инъекций

От белого до почти белого цвета сухое вещество

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Контролок показан для применения у взрослых при:

- рефлюкс-эзофагит
- язва желудка и двенадцатиперстной кишки
- синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния, сопровождающиеся повышенной секрецией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Данный препарат должен назначаться врачом и при соответствующем медицинском наблюдении.

Внутривенный прием рекомендуется только при невозможности приема препарата внутрь в таблетированной форме. Данные имеются по внутривенному применению в течение 7 дней. Поэтому внутривенное лечение препаратом Контролок необходимо отменить, как только станет возможно пероральное применение, и вместо внутривенной лекарственной формы следует назначить пероральную дозу пантопразола 40 мг.

Дозировка

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит

Рекомендуемая внутривенная доза оставляет 1 флакон препарата Контролок (40 мг пантопразола) в день.

Синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния, сопровождающиеся повышенной секрецией

Для длительного лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических состояний, сопровождающихся повышенной секрецией, лечение следует начинать с суточной дозы 80 мг препарата Контролок. Затем, при необходимости, дозу можно повышать или уменьшать, в зависимости от показателей кислотности желудочного сока.

В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, дозу следует разделить и принимать дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы свыше 160 мг препарата Контролок, но не следует применять дольше необходимого для контроля кислотности. В случае, если необходим быстрый контроль кислотности, начальная доза препарата Контролок 2 × 80 мг является достаточной для снижения кислотности до нормы (<10 мЭкв/час) в течение одного часа у большинства пациентов.

Особые группы населения

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. (см. раздел 5.2).

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Контролок в виде порошка для приготовления раствора для инъекции в дозе 40 мг у детей в возрасте младше 18 лет не установлена. Поэтому препарата Контролок в виде порошка для приготовления раствора для инъекции в дозе 40 мг не рекомендуется использовать у пациентов в возрасте младше 18 лет. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе 5.2, однако предоставить рекомендации по дозированию в этой возрастной группе не представляется возможным.

Способ применения

Для приготовления раствора для инъекции во флакон с порошком с целью его растворения добавляют 10 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора хлорида натрия для инъекции.

Инструкции по приготовлению раствора

Для приготовления раствора для инъекции во флакон с порошком с целью его растворения добавляют 10 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора хлорида натрия для инъекции. Готовый раствор после разведения должен быть прозрачным и иметь желтоватый цвет. 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 инъекции. Для разведения следует использовать стеклянные или пластмассовые контейнеры.

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

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать сразу же после приготовления.

Контролок не следует приготавливать 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 в контейнере препарат или препарат с измененным внешним видом (например, если наблюдается помутнение или осадок) следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу, к замещенным бензимидазолам или к каким-либо вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1.
- совместное применение пантопразола с атазанавиром
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Злокачественные новообразования желудка

Симптоматический ответ на пантопразол может маскировать симптомы злокачественного новообразования желудка и может задержать диагностику.

При наличии тревожных симптомов (например, значительная непреднамеренная потеря веса, повторяющаяся рвота, дисфагия, рвота с примесью крови, анемия или мелена) и при наличии или подозрении на язву желудка, следует исключать злокачественный процесс.

При сохранении симптомов, несмотря на проводимое лечение, следует провести дополнительное обследование.

Печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует контролировать уровень печеночных ферментов во время лечения препаратом. В случае повышения уровня печеночных ферментов лечение следует прекратить (см. раздел 4.2).

Совместное применение с ингибиторами 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 4.5).

Желудочно-кишечные инфекции, вызванные бактериями

Терапия препаратом Контролок может привести к незначительной гастроинтестинальной инфекции, вызванной такими бактериями, как *Salmonella*, *Campylobacter* или *C.difficile*.

Гипомагниемия

Тяжелая степень гипомагниемии редко отмечалась у пациентов, получавших ИПН в течение не менее 3-х месяцев, а в большинстве случаев в течение года. Серьезные проявления гипомагниемии, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия могут начинаться незаметно и могут быть просмотрены. Гипомагниемия может привести к гипокальциемии и / или гипокалиемии (см. Раздел 4.8). У большинства пациентов с гипомагниемией (и с гипокальциемией, связанная с гипомагниемией, и/или гипокалиемией) она уменьшается после заместительной терапии препаратами магния и отмены ИПН.

Пациентам, которые должны применять длительную терапию, или пациентам, которые принимают ингибиторы протонной помпы вместе с дигоксином или лекарственными средствами, которые могут вызвать гипомагниемия (например диуретики), рекомендуется определять уровень магния перед началом лечения ингибиторами протонной помпы и периодически во время лечения.

Переломы костей

Ингибиторы протонового насоса, 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. Данные наблюдательных исследований показывают, что ингибиторы протонной помпы могут увеличивать общий риск переломов на 10-40%. В некоторых случаях такое повышение может быть обусловлено наличием других факторов риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими руководствами и достаточное количество витамина D и кальция.

Тяжелые кожные побочные реакции (SCAR)

Сообщалось о тяжелых кожных побочных реакциях (SCAR), включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или летальными, в связи с пантопразолом, с неизвестной частотой (см. раздел 4.8).

Во время назначения пациентам следует сообщить о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями.

При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих об этих реакциях, следует немедленно отменить пантопразол и рассмотреть альтернативное лечение.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

При лечении ингибиторами протонного насоса очень редко отмечается развитие ПККВ.

При возникновении повреждений, особенно на участках кожи, 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 ингибитором протонного насоса может повысить риск развития ПККВ при лечении другими ингибиторами протонного насоса.

Взаимодействие с лабораторными исследованиями

Повышение уровня хромогранина А (CgA) может помешать исследованиям нейроэндокринных новообразований. Для того, чтобы избежать эту помеху, лечение препаратом Контролок следует прекратить как минимум за 5 дней до исследования CgA (смотрите раздел 5,1). Если CgA и уровень гастрина не приходят в норму после начального исследования, анализы следует повторять через 14 дней после прекращения лечения ингибитора протонной помпы.

Контролок содержит натрий

В этом лекарственном препарате содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, т.е. он практически "безнатриевый".

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, фармакокинетика всасывания которых зависит от pH

Ввиду глубокого и длительного ингибирования секреции желудочного сока, пантопразол может затруднять абсорбцию препаратов, для которых pH желудка является важной детерминантой биодоступности, например для некоторых азольных противогрибковых средств, таких как кетоконазол, итраконазол, позаконазол и др. такими как эрлотиниб.

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 ингибитором протонной помпы 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 (фенпрокумон или варфарин)

При совместном применении пантопразола с фенпрокумоном или варфарином, не было выявлено клинически значимых взаимодействий. Тем не менее, нужно отметить, что известны случаи увеличения МНО и протромбинового времени у пациентов, получавших ингибиторы протонной помпы с варфарином или фенпрокумоном. Увеличение МНО и протромбинового времени может привести к патологическим кровотечениям и даже к смерти. Пациенты, получающие пантопразол и варфарин или фенпрокумон, должны находиться под наблюдением врача с целью своевременного 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 ингибиторами протонного насоса. Поэтому при использовании высоких доз метотрексата, например, у пациентов со злокачественными новообразованиями и с псориазом, 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 изофермента CYP2C19, а среди других путей метаболизма отмечается окисление с помощью изофермента CYP3A4. В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые также метаболизируются с помощью этих изоферментов (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 наблюдались.

Также проводились исследования взаимодействия пантопразола с соответствующими совместно принимавшимися антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин). Клинически значимого взаимодействия обнаружено не было.

Лекарственные препараты, которые подавляют или усиливают активность изофермента CYP2C19:

Такие ингибиторы активности изофермента CYP2C19, как флувоксамин, могут повышать системную экспозицию пантопразола. Снижение дозы может потребоваться пациентам, получающим длительное лечение высокими дозами пантопразола, или пациентам с печеночной недостаточностью.

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

Взаимодействие лекарств и лабораторных испытаний

Имеются сообщения о ложноположительных результатах некоторых скрининговых тестов мочи на тетрагидроканнабинол (ТГК) у пациентов, получающих пантопразол. Следует рассмотреть альтернативный подтверждающий метод для подтверждения положительных результатов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Умеренное количество данных от беременных женщин (о 300-1000 исходах беременности) указывает на отсутствие пороков развития или эмбриональной/неонатальной токсичности пантопразола. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности желательно исключить применение препарата Контролок во время беременности.

Грудное вскармливание

В исследованиях на животных было показано, что пантопразол проникает в грудное молоко. Поступали сообщения о проникновении пантопразола в грудное молоко у людей, однако имеющаяся информация недостаточна. Риск для новорождённых/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, исключить нельзя. Поэтому необходимо принимать решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/приостановлении лечения препаратом Контролок с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Контролок для женщины.

Фертильность

Не наблюдалось признаков нарушения фертильности после применения пантопразола в исследованиях на животных (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 лекарственные 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

Развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР) можно ожидать примерно у 5% пациентов. Ниже перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные при использовании пантопразола и расположенные в соответствии со следующей частотной классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

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.

Таблица 1. Нежелательные реакции, связанные с использованием пантопразола в клинических исследованиях и в пострегистрационный период.

Частота Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со			Агранулоцитоз	Тромбоцит	

стороны кровеносной и лимфатической системы				опения; лейкопения, панцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок)		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Гиперлипидемия и повышенная концентрация липидов (триглицеридов, холестерина), изменение массы тела		Гипонатриемия; Гипомагниемия (см. Раздел 4.4); Гипокальциемия ⁽¹⁾ ; Гипокалиемия ⁽¹⁾
Нарушения со стороны психики		Нарушения 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 органов зрения			Нарушение зрения/нечеткость зрения		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Железистые полипы дна желудка (доброкачественные)	Диарея; тошнота/рвота; вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в животе			Микроскопический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, ГГТП)	Повышение уровня билирубина		Гепатоцеллюлярные повреждения, желтуха, печеночно-клеточная недостаточность

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь/экзантема/высыпание; зуд	Крапивница; Ангионевротический отек		Синдром Стивенса-Джонсона; синдром Лайелла; токсический эпидермальный некролиз (TEN) Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS); мультиформная эритема; фоточувствительность Подострая кожная красная волчанка (см. раздел 4.4);
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Перелом бедра, 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 половых органов и молочной железы			Гинекомастия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Тромбофлебит в месте введения	Астения, повышенная утомляемость и недомогание	Повышение температуры тела; периферические отеки		

1. Гипокальциемия и/или гипокалиемия могут быть связаны с возникновением гипомagneмии (см. Раздел 4.4.)

2. Спазм мышц вследствие электролитных нарушений

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых

нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

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

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Данных о симптомах передозировки у людей не имеется.

Системная экспозиция при дозе 240 мг, введенной внутривенно в течение 2-х минут, переносилась хорошо. Поскольку пантопразол в значительной степени связывается с белками плазмы, он с трудом выводится при диализе.

В случае передозировки с развитием клинических признаков интоксикации можно рекомендовать лишь симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности. Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (gastro-oesophageal reflux disease - GORD). Протонового насоса ингибиторы. Пантопразол.

Код АТХ А02ВС02

Механизм действия

Пантопразол является замещенным бензимидазолом, подавляющим секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протоновых 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 ингибиторов протонового насоса и блокаторов H₂-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 уровню клеточного рецептора, это соединение может оказывать влияние на секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект одинаков, применяется ли пантопразол перорально или внутривенно.

Фармакодинамические эффекты

При использовании 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/ЕСL) 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 лечения антисекреторными лекарственными препаратами, повышается сыворотка гастрина в ответ на снижение кислотной секреции. А также повышается СгА из-за снижения желудочной кислотности. Увеличение уровня СгА может повлиять на исследования нейроэндокринных новообразований.

Существующие публикации свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами протонной помпы следует прекратить за 5 дней - 2 недели до исследования хромогранина А (СгА). Это позволяет уровню хромогранина СгА, который может быть ложно повышенным из-за лечения ингибиторами протонной помпы, нормализоваться.

5.2. Фармакокинетические свойства

Общая фармакокинетика

Фармакокинетические свойства не изменяются после однократного или повторного применения. В диапазоне доз 10–80 мг фармакокинетика пантопразола в плазме крови остается линейной как при пероральном, так и при внутривенном применении.

Распределение

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

Биотрансформация

Вещество практически полностью метаболизируется в печени. Основным путем метаболизма является деметилирование цитохромом P450 2C19 (CYP2C19) с последующей конъюгацией сульфата, другие пути метаболизма включают окисление цитохромом P450 3A4 (CYP3A4).

Метаболизм

Период полувыведения составляет около 1 часа и клиренс – приблизительно 0.1 л/час/кг. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонными насосами париетальных клеток, период полувыведения не коррелирует с гораздо более длительным действием препарата (ингибирование секреции кислоты).

Основным путем выделения метаболитов пантопразола является почечная экскреция (около 80%), а остальная часть вещества выводится с калом. Основным метаболитом как в сывотке крови, так и в моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (около 1,5 ч) ненамного превышает период полувыведения пантопразола.

Применение у отдельных групп пациентов

Медленные метаболизаторы

Примерно у 3% европейцев отмечается низкая функциональная активность изофермента

CYP2C19, и их называют медленными метаболизаторами. У этих людей метаболизм пантопразола катализируется, вероятно, в основном изоферментом 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 изофермент CYP2C19 (быстрые метаболизаторы). Максимальная концентрация в плазме повышалась примерно на 60%. Эти результаты не влияют на дозировку пантопразола.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендаций по снижению дозы при использовании пантопразола у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов, находящихся на диализе) нет. Как и у здоровых людей, период полувыведения пантопразола у них короткий. Диализуется очень небольшое количество пантопразола. Несмотря на то, что у основного метаболита

умеренно длительный период полувыведения (2–3 ч), выведение все равно является быстрым, и поэтому накопления не происходит.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пожилые пациенты

Небольшое повышение значений АUC 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. АUC и объем распределения соответствовали данным, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

5.3 Доклинические данные по 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 карциногенности у крыс были обнаружены нейроэндокринные опухоли. Кроме того, в преджелудке 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 перипостнатальном репродуктивном исследовании на крысах, предназначенном для оценки развития костей, признаки токсичности у потомства (смертность, меньшая средняя масса тела, меньшая средняя прибавка массы тела и уменьшенный рост костей) наблюдались при воздействиях (C_{max}), примерно в 2 раза превышающих клиническое воздействие на человека. К концу фазы восстановления параметры костей были одинаковыми во всех группах, и массы тела также имели тенденцию к обратимости после периода восстановления без лекарств. Повышенная смертность отмечается только у крыс до отъема (возраст до 21 дня), что, по оценкам, соответствует младенцам в возрасте до 2 лет. Актуальность этого открытия для педиатрической популяции неясна. Предыдущее перипостнатальное исследование на крысах при немного более низких дозах не выявило побочных эффектов при 3 мг / кг по сравнению с низкой дозой 5 мг / кг в этом исследовании. Исследователи 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 Список вспомогательных веществ

Динатрия эдетат.

Гидроксид натрия (для регулирования pH)

6.2 Несовместимость

Данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, кроме тех, что указаны в разделе 6.6.

6.3 Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности

Если препарат не использовался сразу после приготовления, то ответственность за продолжительность и условия хранения готового раствора несет пользователь.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 40 мг активного вещества помещают в стеклянные бесцветные флаконы, закупоренные пробками резиновыми и обжатые алюминиевыми колпачками с дисками из полипропилена.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку с прозрачной защитной наклейкой для контроля первого вскрытия.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Для приготовления раствора для инъекции во флакон с порошком с целью его растворения добавляют 10 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора хлорида натрия для инъекции. Готовый раствор после разведения должен быть прозрачным и иметь желтоватый цвет. 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 инъекции. 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°C.

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать сразу же после приготовления. Контролок не следует приготавливать 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 в контейнере препарат или препарат с измененным внешним видом (например, если наблюдается помутнение или осадок) следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Гмбх,

Бик-Гульден-Штрассе 2, Д-78467 Констанц, Германия

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона: (727) 2444004

Адрес электронной почты: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№011369

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата получения первого Регистрационного удостоверения: 14 апреля 2008

Дата последнего обновления Регистрационного удостоверения: 02 мая 2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>