

## 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 дигоксидом 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 протонного 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 <sup>(1)</sup> ; Гипокалиемия <sup>(1)</sup>
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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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 H<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>), 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](mailto: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>