

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
от «02» мая 2018 г.
№14770

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Контролок**

Торговое название

Контролок

Международное непатентованное название

Пантопразол

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для инъекций, 40 мг

Состав

Один флакон содержит

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

вспомогательные вещества: динатрия эдетат, натрия гидроксид.

Описание

От белого до почти белого цвета сухое вещество

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности. Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагального рефлюкса. Ингибиторы протонного насоса. Пантопразол.

Код АТХ А02ВС02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика не меняется после однократного или повторного введения. В диапазоне доз от 10 до 80 мг, кинетика пантопразола в плазме – линейная, после того, как перорального или внутривенного введения.

Распределение

Степень связывания пантопразола с сывороточными белками составляет приблизительно 98 %. Объем распределения составляет около 0,15 л/кг.

Биотрансформация

Вещество практически полностью метаболизируется в печени. Основным путем метаболизма является деметилирование по CYP2C19 с последующим сопряжением сульфата, другие пути метаболизма включают окисление 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 длительностью действия препарата (ингибирование секреции кислоты).

Основной путь выведения метаболитов пантопразола (примерно 80%) – через почки, остальные выделяются с фекалиями. Основным метаболитом в сыворотке и моче является дисметилпантопразол, связанный с сульфатом. Период полувыведения главного метаболита (приблизительно 1.5 час) не намного больше, чем пантопразола.

Характеристика пациентов/отдельные группы пациентов

Для пациентов с нарушениями функции почек (в том числе пациентов, находящихся на диализе) снижения доз пантопразола не требуется. Для этих пациентов, как и для здоровых, период полураспада является коротким. Лишь очень небольшое количество пантопразола может подвергаться диализу. Несмотря на то, что основной метаболит пантопразола имеет немного более замедленное время полувыведения (2-3 час), его экскреция еще остается быстрой, и поэтому аккумуляции соединения не происходит.

Несмотря на то, что для пациентов с циррозом печени (класс А и В по Чайлду) время полураспада пантопразола увеличивается до 7-9 ч, а величины AUC возрастают в 5-7 раз, максимальная концентрация сыворотки повышается лишь незначительно в 1.5 раза по сравнению со здоровыми пациентами.

Незначительное увеличение AUC и C_{max} у пожилых людей по сравнению соответствующими показателями у более молодых лиц не является клинически значимым.

После однократного введения пантопразола в дозе 0,8 или 1,6 мг/кг у детей в возрасте 2-16 лет, не было значимой связи между выведением пантопразола по возрасту и весу. AUC и объем распределения соответствовали данным, полученным в ходе исследований с участием взрослых.

Фармакодинамика

Пантопразол является замещенным бензимидазолом, замедляющим секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического воздействия на протонную помпу париетальных клеток.

В кислой среде париетальных клеток пантопразол превращается в свою активную форму – циклический сульфенамид, где он подавляет фермент H^+ , K^+ -АТФазу.

Процесс ингибирования зависит от дозы и оказывает влияние как на базальную, так и на стимулированную секрецию кислоты. У большинства пациентов, исчезновение симптоматики достигается в течение 2 недель. Как в случае других ингибиторов протонной помпы и H_2 рецепторов лечение пантопразолом вызывает уменьшение кислотности желудка, что пропорционально приводит к увеличению выделения гастрина. Повышение уровня гастрина обратимо.

Поскольку пантопразол связывает фермент на периферическом уровне по отношению к клеточному рецептору, это соединение может оказывать влияние на секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Пантопразол быстро повышает уровень гастрина.

При кратковременном лечении в большинстве случаев уровни гастрина не превышают верхнего предела нормы. При длительном лечении в большинстве случаев уровень гастрина повышается в два раза. Однако его значительное увеличение отмечено только в единичных случаях. В результате повышения уровня гастрина при длительном лечении в единичных случаях наблюдали небольшое или умеренное увеличение количества специфических эндокринных клеток в желудке (аденоматоидная гиперплазия). Тем не менее, согласно недавно проведенным исследованиям, возникновения предшественников злокачественных образований (атипичная гиперплазия) или злокачественных заболеваний желудка, как было показано.

Во время лечения антисекреторными лекарственными препаратами, повышается сыворотка гастрина в ответ на снижение кислотной секреции. А также повышается хромогранина А (CgA) из-за снижения желудочной кислотности. Увеличение уровня хромогранина А (CgA) может повлиять на исследования нейроэндокринных новообразований.

Существующие публикации свидетельствуют о том, что лечение ингибиторов протоновой помпы следует прекратить от 5 дней до 2 недель до исследования хромогранина А (CgA). Это позволяет нормализоваться уровню хромогранина А CgA нормализоваться, иначе он может быть ложным из-за лечения ингибиторов протоновой помпы.

Показания к применению

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- рефлюкс-эзофагит

– синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической желудочной гиперсекрецией

Способ применения и дозы

Данный препарат следует назначать после проведения надлежащего осмотра врача.

При невозможности приема препарата внутрь в таблетированной форме или недостаточной эффективности его при таком способе введения применяют внутривенно. Для полного устранения симптомов может потребоваться прием препарата в течение 7 дней.

Поэтому, внутривенное лечение препаратом Контролок необходимо отменить, как только станет возможно пероральное применение и вместо этого следует назначить 40 мг пантопразола перорально.

Для приготовления готового к употреблению раствора для инъекций, 10 мл физиологического раствора натрия хлорида (0,9%) добавляют во флакон, содержащий сухое вещество. Этот раствор может быть применен непосредственно (внутривенно струйно) или после смешивания со 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или с 5% раствором глюкозы (внутривенно капельно).

Приготовленный раствор должен быть использован в течение 12 часов после приготовления. Внутривенное введение следует проводить на протяжении 2–15 мин.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Рекомендуемая доза 40 мг в сутки.

Синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические гиперсекреторные состояния

При длительном лечении синдрома Золингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных состояниях рекомендованная суточная доза в начале лечения составляет 80 мг препарата Контролок внутривенно. После этого доза может быть увеличена или уменьшена в зависимости от показателей кислотности желудочного сока.

В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг Контролок, но не следует применять больше рекомендованного срока, с целью контроля кислотности. В случае, если необходим быстрый контроль кислотности, рекомендуемая начальная доза 2 раза в день по 80 мг препарата Контролок для снижения кислотности до нормы (<10 мгЭкв/час) в течение одного часа у большинства пациентов.

Особые группы пациентов

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени суточная доза препарата не должна превышать 20 мг пантопразола (1/2 флакона 40 мг пантопразола).

Коррекции дозы не требуется пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции почек.

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 пока 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.

Побочные действия

Ниже перечислены наблюдавшиеся побочные реакции с частотой их встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы

- Редко: Агранулоцитоз
- Очень редко: Тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

- Редко: Гиперчувствительность (в том числе анафилактические реакции и анафилактический шок)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

- Редко: Гиперлипидемия и повышенная концентрация липидов (триглицеридов, холестерина), изменение массы тела
- Частота неизвестна: Гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия¹, гипокалиемия

Нарушения со стороны психики

- Нечасто: Нарушения сна
- Редко: Депрессия (включая обострения)
- Очень редко: Дезориентация (включая обострения)
- Частота неизвестна: Галлюцинации, спутанность сознания (в особенности у предрасположенных к этому пациентов, а также возможное обострение симптомов при их существовании до начала терапии)

Нарушения со стороны нервной системы

- Нечасто: Головная боль, головокружение
- Редко: Нарушение вкуса

Нарушения со стороны органов зрения

- Редко: Нарушение зрения/затуманивание зрения

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- Часто: Полипы щитовидной железы (доброкачественные)
- Нечасто: Диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в животе

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

- Нечасто: Повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, ГГТП)
- Редко: Повышение уровня билирубина
- Частота неизвестна: Гепатоцеллюлярные повреждения, желтуха, печеночно-клеточная недостаточность

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Нечасто: Сыпь, экзантема, дерматит, зуд
- Редко: Крапивница, отек Квинке
- Частота неизвестна: Синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность, подострая кожная красная волчанка.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

- Нечасто: Перелом запястья, тазобедренного сустава и позвоночника
- Редко: Артралгия, миалгия
- Частота неизвестна: Спазм мышц²

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- Частота неизвестна: Интерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности)

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

- Редко: Гинекомастия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

- Часто: Тромбофлебит в месте инъекции
- Нечасто: Астения, утомляемость и недомогание
- Редко: Повышение температуры тела, периферические отеки

¹гипокальциемия в связи с гипомагниемией

² как следствие нарушения электролитного баланса

Противопоказания

- гиперчувствительность к активным компонентам препарата, замещенным бензимидазолам, любому из вспомогательных веществ
- совместное применение пантопразола с атазанавиром
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные средства с рН-зависимой абсорбционной фармакокинетикой

Следует обратить внимание на одновременный прием с препаратами, всасывание которых является рН-зависимым, например кетоконазолом, итраконазолом, позаконазолом, эрлотинибом, в том числе с препаратами, назначавшимися незадолго до курса лечения, ввиду изменения абсорбции данных препаратов.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых является рН-зависимыми (например, атаназавир) из-за существенного снижения их биодоступности.

В случае, если совместное применение ингибиторов протеаз ВИЧ и ингибиторов протонной помпы все же необходимо, рекомендуется проводить тщательный клинический контроль (например, определение вирусной нагрузки). Доза пантопразола в подобных случаях не должна превышать 20 мг в день. Также может потребоваться корректировка дозировки ингибитора протеаз ВИЧ.

Кумариновые антикоагулянты (варфарин или фенпрокумон)

При совместном применении пантопразола с фенпрокумона или варфарина, не было выявлено клинически значимых взаимодействий. Тем не менее, нужно отметить, что известны случаи увеличения МНО и протомбинового времени у пациентов, получавших ингибиторы протонной помпы с варфарином или фенпрокумон. Увеличение МНО и протомбированного времени может привести патологическим кровотечениям опасным для жизни. В связи с этим, такие пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью своевременного выявления увеличения МНО и протромбинового времени.

Метотрексат

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

Другие исследования лекарственных взаимодействий

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.

Специальные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия препарата Контролок с кофеином, карбамазепином, диазепамом, этанолом, диклофенаком, глибенкламидом, напроксеном, метопрололом, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, теофиллином, оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол.

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). Пантопразол не нарушает р-гликопротеинзависимую абсорбцию дигоксина.

Взаимодействия при совместном применении с антацидами не обнаружено.

При одновременном приеме с антибиотиками, такими как кларитромицин, амоксициллин, с метронидазолом, взаимодействия не выявлено.

Препараты ингибирующие или индуцирующие CYP2C19

Такие ингибиторы активности изофермента CYP2C19, как флувоксамин, могут повышать системное действие пантопразола. Снижение дозы Контролок может понадобиться 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 концентрацию в плазме ИПН, которые метаболизируются с помощью этих ферментных систем.

Особые указания

Рак желудка

Пантопразол может маскировать симптомы злокачественного новообразования желудка и может задержать диагностику.

Больные должны проконсультироваться с врачом в следующих случаях: непроизвольное снижение веса тела, анемия, желудочно-кишечное кровотечение, дисфагия, стойкая рвота или рвота с кровью, в этих случаях, следует исключать наличие злокачественного процесса.

Печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени при приеме препарата Контролок, особенно в течении длительного периода, рекомендуется проводить регулярный контроль уровня ферментов печени. При увеличении уровня печеночных ферментов следует прекратить применение препарата.

Совместное применение с ингибиторами протеазы ВИЧ

Не рекомендуется применять пантопразол с ингибиторами протеазы ВИЧ, абсорбция которых зависит от кислой внутрижелудочной рН-среды, (такие как атазанавир), из-за снижения их биодоступности.

Инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные бактериями

Контролок как и все ингибиторы протонной помпы может привести к незначительному увеличению количества желудочных бактерий, которые обычно присутствуют в желудочно-кишечном тракте, как *Salmonella*, *Campylobacter* или *C.difficile*.

Натрий

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

Гипомагниемия

Сообщалось о развитии тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ингибиторы протонной помпы в период от трех месяцев до одного года.

Серьезные проявления гипомагниемии, такие как усталость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковой аритмии могут проявляться внезапно или незаметно. У большинства пациентов с гипомагниемией состояние улучшалось после назначения заместительной терапии магнием и отмены ингибиторов протонной помпы.

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

Переломы костей

Ингибиторы протонной помпы, особенно в больших дозах и при длительном применении (> 1 года), могут несколько увеличивать риск возникновения перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или при наличии других факторов риска. Данные исследований позволяют предположить, что ингибиторы протонной помпы могут увеличивать общий риск переломов на 10-40%. Некоторые риски могут быть также связаны с другими факторами риска. Пациенты, склонные к развитию остеопороза, должны получать терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и получать достаточное количество витамина D и кальция.

Подострая системная красная волчанка (СКВ)

Ингибиторы протонной помпы в очень редких случаях связаны с подострой СКВ. Пациент немедленно должен обратиться за медицинской помощью в случае, если происходит повреждение, особенно на незащищенных от солнечных лучей участках кожи, и если они сопровождаются артралгией. Подострая СКВ после предыдущего лечения с ингибитором протонного насоса может повысить риск подострой СКВ с другими ингибиторами протонного насоса

Влияние на результаты лабораторных исследований

Повышение уровня хромогранина А (CgA) может помешать обследованию на нейроэндокринные новообразования. Для того, чтобы избежать этой помехи, лечение препаратом Контролок следует прекратить как минимум за 5 дней до исследования хромогранина А (CgA). Если уровень хромогранина А (CgA) и уровень гастрина не приходят в норму после начального исследования, анализы следует повторять через 14 дней после прекращения лечения ингибитора протоновой помпы.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Контролок не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортным средством.

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

Передозировка

Симптомы: неизвестны

Лечение: при подозрении на передозировку рекомендуется проведение поддерживающей и симптоматической терапии. Препарат не выводится посредством гемодиализа

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 инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Такеда Гмбх, Зинген, Германия

Роберт-Бош-Штрассе, 8 Д-78224 Зинген, Германия/

Robert-Bosch-Str. 8 D-78224 Singen, Germany

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Такеда Гмбх, Германия

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

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

Наименование и страна организации-

упаковщика Такеда Гмбх, Зинген, Германия

Роберт-Бош-Штрассе, 8 Д-78224 Зинген, Германия/

Robert-Bosch-Str. 8 D-78224 Singen, Germany

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона (727) 2444004

Номер факса (727) 2444005

Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com