

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

КОНТРОЛОК®

Регистрационный номер: ЛСР-004368/08

Торговое наименование: Контролок®

Международное непатентованное наименование (МНН): пантопразол

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Состав на 1 флакон

Активное вещество: пантопразола натрия сесквигидрат 45,1 мг

соответствует: пантопразолу натрия (ангидрид) 42,3 мг

и пантопразолу (свободная кислота) 40,0 мг.

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат 1,0 мг; натрия гидроксид 0,24 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор

Код АТХ: А02ВС02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Ингибитор протонного насоса (H⁺ K⁺ АТФ-азы). Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя.

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

Пантопразол трансформируется в свою активную форму в условиях кислой среды в париетальных клетках, где он подавляет активность фермента $H^+ K^+ ATP$ -азы, 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 кислотозависимых заболеваний исчезают в течение 2-х недель. При лечении пантопразолом, как и при использовании других ингибиторов протонного насоса и блокаторов H_2 -рецепторов, снижается кислотность в желудке, что сопровождается пропорциональным повышением концентрации гастринина в плазме крови. Повышение концентрации гастринина обратимо.

При длительном лечении концентрация гастринина в большинстве случаев повышается вдвое. Однако чрезмерное повышение концентрации гастринина отмечается лишь в единичных случаях. Вследствие этого в небольшом числе случаев при длительном лечении отмечается слабое или умеренное увеличение количества специфических эндокринных (энтерохромаффиноподобных/ECL) клеток в желудке (как при аденоматоидной гиперплазии). Исходя из результатов исследований на животных, нельзя исключать влияния длительного (более 1 года) лечения пантопразолом на эндокринные параметры щитовидной железы.

Поскольку пантопразол связывает фермент дистально по отношению к клеточным рецепторам (участвующим в регуляции секреции ионов H^+), он может ингибировать секрецию соляной кислоты независимо от стимуляции париетальных клеток другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин).

Эффект при пероральном и внутривенном применении препарата одинаков.

Также при приеме пантопразола увеличивается концентрация хромогранина А (CgA) из-за пониженной кислотности желудочного сока. Повышенная концентрация CgA может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей.

Прием ингибиторов протонного насоса необходимо прекратить за период от 5 дней до 2 недель до начала измерений CgA, что позволит вернуть к норме ложно повышенную концентрацию CgA, возникающую после приема ингибиторов протонного насоса.

Фармакокинетика

Объем распределения составляет 0,15 л/кг, клиренс – 0,1 л/ч/кг.

Период полувыведения препарата – 1 ч. Вследствие специфического связывания пантопразола с протонными насосами париетальных клеток период полувыведения не коррелирует с более продолжительным кислотоподавляющим эффектом препарата.

Было отмечено несколько случаев замедленной элиминации.

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

Связывание пантопразола с белками плазмы крови составляет 98%. Метаболизируется главным образом в печени. Основным путем метаболизма пантопразола является деметилирование при помощи CYP2C19 с последующей конъюгацией с сульфатом. К другим метаболическим путям относится окисление с помощью CYP3A4.

Большая часть пантопразола (около 80%) экскретируется почками в виде метаболитов, остальное количество выводится с калом. Основным метаболитом в плазме крови и в моче является десметилпантопразол, конъюгированный с сульфатом. Период полувыведения метаболита – около 1,5 ч.

Особенности фармакокинетики у особых групп пациентов.

У лиц с низкой функциональной активностью изофермента CYP2C19 (так называемых медленных метаболизаторов), метаболизм пантопразола осуществляется, вероятно, в основном изоферментом CYP3A4. После однократного приема дозы пантопразола 40 мг среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) у медленных метаболизаторов было примерно в 6 раз больше, чем у лиц, имеющих функционально активный изофермент CYP2C19 (быстрых метаболизаторов). Среднее значение максимальной концентрации препарата в плазме (C_{max}) у медленных метаболизаторов было выше примерно на 60% в сравнении с таковым у быстрых метаболизаторов. Указанные особенности не влияют на дозировку пантопразола.

При применении пантопразола у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов, находящихся на гемодиализе) снижения дозы не требуется. Как и у здоровых добровольцев, период полувыведения пантопразола является коротким. Диализируется только очень небольшая часть препарата. Кумуляции не происходит.

У пациентов с циррозом печени (классов А и В по классификации Чайлд-Пью) значение периода полувыведения увеличивается до 7-9 ч, значения AUC возрастают в 5-7 раз,

максимальная концентрация в сыворотке повышается незначительно, лишь в 1,5 раза в сравнении с таковой у здоровых добровольцев.

Небольшое повышение показателя AUC и C_{max} у пожилых людей по сравнению с соответствующими показателями у более молодых лиц не является клинически значимым.

Показания к применению

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в том числе связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП);
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь);
- синдром Золлингера-Эллисона;
- эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами;
- лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация).

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, а также к замещенным бензимидазолам;
- возраст до 18 лет;
- беременность, период лактации.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания, влияние на фертильность

Применение во время беременности

В качестве меры предосторожности необходимо исключить использование препарата Контролок® во время беременности.

Грудное вскармливание

По причине недостаточной информации о применении препарата Контролок® у женщин в период грудного вскармливания, нельзя исключить потенциальный риск для новорожденных и младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В связи с этим необходимо принятие решения о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене/приостановлении лечения препаратом Контролок®.

Фертильность

Данные о воздействии препарата Контролок[®] на фертильность у человека отсутствуют. Доклинические исследования показали отсутствие влияния на мужскую или женскую фертильность.

Способ применения и дозы

Внутривенное введение препарата должно осуществляться медицинским персоналом и под соответствующим медицинским контролем.

Внутривенное применение препарата Контролок[®] рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата и сроком не более 7 дней. При возникновении у пациента возможности перорального приема, внутривенное введение следует заменить приемом препарата Контролок[®] таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг.

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

Рекомендованной суточной дозой является 40 мг (1 флакон) в сутки.

Синдром Золингера-Эллисона.

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

С целью неотложного подавления кислотности начальная доза пантопризола 80 мг дважды в сутки достаточна для снижения продукции соляной кислоты до величины менее 10 мЭкв/ч на протяжении 1 ч у большинства пациентов.

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

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

Для приготовления раствора для внутривенного введения содержимое флакона растворяют в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Готовый раствор может быть введен в количестве 10 мл, также допустимо разведение его в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы.

Не использовать другие растворители!

Введение препарата следует производить в течение 2-15 минут.

Приготовленный раствор стабилен в течение 12 ч при 25 °С после приготовления. Однако рекомендуется использовать раствор немедленно после приготовления во избежание микробной контаминации.

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени суточная доза не должна превышать 20 мг пантопразола (половина флакона).

Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью.

Побочное действие

При приеме препарата Контролок® в соответствии с показаниями и в рекомендованных дозах побочные явления возникают крайне редко. Наиболее частой нежелательной реакцией является тромбофлебит в месте введения препарата. Диарея и головная боль наблюдаются примерно у 1% пациентов.

Ниже приводятся данные о нежелательных реакциях в зависимости от частоты их возникновения:

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 $< 1/10000$, включая отдельные случаи

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы:

Редко:

Агранулоцитоз.

Очень редко:

Тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто:

Головная боль, головокружение.

Редко:

Нарушения вкуса.

Частота неизвестна:

Парестезия.

Нарушения со стороны органов зрения:

Редко:

Нарушение зрения (затуманивание).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто:

Полипы фундальных желез желудка (доброкачественные).

Нечасто:

Диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в животе.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Частота неизвестна:

Интерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто:

Экзантема/сыпь, зуд, дерматит.

Редко:

Крапивница, ангионевротический отек.

Частота неизвестна:

Злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), экссудативная многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, светочувствительность, подострая кожная красная волчанка.

Нарушения со стороны обмена веществ:

Редко:

Гиперлипидемия и повышенная концентрация липидов (триглицеридов, холестерина), изменение массы тела.

Частота неизвестна:

Гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия¹, гипокалиемия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто:

Перелом бедренной кости, костей запястья или позвоночника.

Редко:

Артралгия, миалгия.

Частота неизвестна:

Спазм мышц².

Общие расстройства:

Часто:

Тромбофлебит в месте введения.

Нечасто:

Слабость, утомляемость и недомогание.

Редко:

Повышение температуры тела, периферические отеки.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко:

Гиперчувствительность (в том числе анафилактические реакции и анафилактический шок).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто:

Повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, γ -глутаминтрансферазы).

Редко:

Повышение уровня билирубина.

Частота неизвестна:

Гепатоцеллюлярные повреждения, желтуха, печёночноклеточная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Редко:

Гинекомастия.

Нарушения со стороны психики:

Нечасто:

Нарушения сна.

Редко:

Депрессия (включая обострения имеющихся расстройств).

Очень редко:

Дезориентация (включая обострения имеющихся расстройств).

Частота неизвестна:

Галлюцинации, спутанность сознания (в особенности у предрасположенных к этому пациентов), а также возможное обострение симптомов при их существовании до начала терапии.

¹ Гипокальциемия в сочетании с гипомагниемией.

² Спазм мышц вследствие нарушения электролитного баланса.

Передозировка.

До настоящего времени явлений передозировки в результате применения препарата Контролок[®] отмечено не было. Дозы до 240 мг вводились внутривенно в течение 2-х минут и переносились хорошо.

В случае передозировки при наличии клинических проявлений интоксикации проводится симптоматическая и поддерживающая терапия.

Пантопразол не выводится посредством гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Контролок[®] может уменьшить всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH среды желудка (например, кетоконазол, итраконазол, позаконазол и других лекарственных средств, таких как эрлотиниб).

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия не было выявлено клинически значимых взаимодействий при применении препарата Контролок[®] в следующих случаях:

- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин), бета-адреноблокаторы (метопролол). Пантопразол не нарушает р-гликопротеинзависимую абсорбцию дигоксина;
- у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, принимающих антациды, антибиотики (амоксциллин, кларитромицин, метронидазол);
- у пациентов, принимающих пероральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол;
- у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, напроксен, пироксикам);
- у пациентов с заболеваниями эндокринной системы, принимающих глибенкламид;

- у пациентов с тревожными состояниями и расстройствами сна, принимающих диазепам;
- у пациентов с эпилепсией, принимающих карбамазепин и фенитоин;
- у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, такие как варфарин и фенпрокумон, под контролем протромбинового времени и МНО в начале и по окончании лечения, а также во время нерегулярного приема пантопразола. Одновременно нужно отметить, что известны случаи увеличения МНО и протромбинового времени у пациентов, получавших ингибиторы протонного насоса вместе с варфарином или с фенпрокумоном. Увеличение МНО и протромбинового времени может приводить к 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.

Также отмечено отсутствие клинически значимого лекарственного взаимодействия с кофеином, этанолом, теофиллином.

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 пациента со злокачественным новообразованием или псориазом, может возникнуть необходимость в рассмотрении вопроса о временной отмене пантопразола.

Такие ингибиторы изофермента CYP2C19, как флувоксамин, могут повышать системное действие пантопразола. Снижение дозы препарата Контролок® может понадобиться пациентам, получающим длительное лечение высокими дозами пантопразола, или пациентам с печеночной недостаточностью.

Такие индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, как рифампицин и зверобой (*Hypericum perforatum*), могут снижать концентрацию в плазме ингибиторов протонного насоса, которые метаболизируются с помощью этих ферментных систем.

Ингибиторы протеаз ВИЧ.

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеаз ВИЧ, всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазановир), из-за существенного снижения их биодоступности.

В случае, если совместное применение ингибиторов протеаз ВИЧ и ингибиторов протонного насоса 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.

Особые указания

Применение пантопразола не показано для лечения легких жалоб со стороны ЖКТ, таких как диспепсия неврогенного генеза.

Пациенты должны проконсультироваться с врачом при возникновении следующих симптомов:

- значимая непреднамеренная потеря веса,
- периодическая рвота,
- расстройство глотания,
- желудочно-кишечное кровотечение,
- анемия или мелена.

При подозрении или наличии язвы желудка перед началом лечения пантопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза.

Если симптомы сохраняются, несмотря на адекватное лечение, то следует провести дальнейшее обследование.

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени необходимо контролировать биохимические показатели крови (активность печеночных ферментов). При увеличении активности печеночных ферментов следует прекратить применение препарата.

При приеме препарата Контролок[®] незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций, возбудителями которых являются бактерии рода *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* или *C. difficile*.

Пантопризол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от pH среды желудка (например, атазановир), из-за существенного снижения их биодоступности.

Имеются сообщения о развитии тяжелой гипомagneмии у пациентов, получавших ИПН в течение не менее 3-х месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Могут возникнуть такие серьезные проявления гипомagneмии, как повышенная утомляемость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, однако гипомagneмия может развиваться незаметно и своевременно не распознаваться. У большинства

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

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. Наблюдательные исследования указывают на то, что ингибиторы протонного насоса могут повышать общий риск возникновения переломов на 10-40 %. Некоторые из этих переломов могут быть обусловлены наличием других факторов риска. Пациенты с риском остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими руководствами и достаточное количество витамина D и кальция.

При лечении ингибиторами протонного насоса очень редко отмечается развитие подострой кожной красной волчанки (ПККВ). При возникновении поражений кожи, особенно на участках, подвергшихся воздействию солнечных лучей, а также при наличии сопутствующей артралгии, пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью, и медработнику следует оценить необходимость прекращения лечения препаратом Контролок[®]. Возникновение ПККВ после предшествующего лечения ингибитором протонного насоса может повысить риск развития ПККВ при лечении другими ингибиторами протонного насоса.

Натрий

Препарат Контролок[®] содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе, что не является клинически значимым.

При определении лабораторных показателей необходимо учитывать, что повышенная концентрация CgA может препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. В связи с этим применение препарата Контролок[®] следует прекратить как минимум за 5 дней до определения концентрации CgA. Если концентрации CgA и гастрин не вернулись к нормальным значениям после первоначального измерения, то анализ следует повторить через 14 дней после прекращения приема ингибитора протонного насоса.

Влияние на способность управления транспортными средствами/механизмами.

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

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг.

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

По 1 флакону помещают в картонную пачку с инструкцией по применению.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте.

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Takeda ГмбХ, Германия

Takeda GmbH, Germany

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

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

Производитель

Производитель/Фасовщик:

Takeda ГмбХ, Германия

Takeda GmbH, Germany

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

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

или

Хикма Фармасьютика (Португалия), С. А., Португалия

Nikma Farmaceutica (Portugal), S. A., Portugal

Эстрада до Рио да Мо, № 8, 8-А и 8-В – Фервенса, Терружем Синтра, 2705-906,
Португалия

Estrada do Rio da Mo, n. °8, 8-A e 8-B – Fervenca, Terrugem SNT, 2705-906, Portugal

или

Патеон Италия С.П.А., Италия

Patheon Italia S.P.A.

Виале Г.Б. Стукки, 110-20900 Монца (Монца-э-Брианца), Италия

Viale G.B. Stucchi, 110 – 20900 Monza (MB), Italia

Упаковщик/Выпускающий контроль качества:

Takeda ГмбХ, Германия

Takeda GmbH, Germany

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

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такедра Фармасьютикалс»

119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Телефон: (495) 933-55-11

Факс: (495) 502-16-25

Электронная почта: russia@takeda.com

Адрес в интернете: www.takeda.com.ru

Менеджер по фармаконадзору, СНГ/
Уполномоченное лицо по фармаконадзору
в ЕАЭС

В.А. Марчук