

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**CONTIX**

**20 mg, tabletki dojelitowe**

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Jedna tabletka dojelitowa produktu leczniczego Contix zawiera 20 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*) w postaci 22,6 mg półtorawodzianu pantoprazolu sodu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka dojelitowa.

Tabletki są okrągłe, obustronnie wypukłe, koloru różowobeżowego.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1. Wskazania do stosowania**

- łagodna postać refluksowego zapalenia przełyku,
- zapobieganie nawrotom i długotrwałe leczenie refluksowego zapalenia przełyku,
- ochrona błony śluzowej żołądka i dwunastnicy przed powstaniem owrzodzeń u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, stosujących długotrwale nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

#### **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Łagodna postać refluksowego zapalenia przełyku

Zalecana dawka preparatu wynosi 20 mg pantoprazolu raz na dobę. Objawy ustępują zazwyczaj w ciągu 2 do 4 tygodni. W przypadku niezadowalającej skuteczności terapeutycznej czas podawania preparatu można przedłużyć o kolejne 4 tygodnie.

#### Zapobieganie nawrotom i długotrwałe leczenie refluksowego zapalenia przełyku

W leczeniu długoterminowym zaleca się stosowanie 20 mg pantoprazolu raz na dobę, jako dawkę podtrzymującą. Jeśli objawy ulegają nasileniu, dawkę preparatu można zwiększyć dwukrotnie, do 40 mg pantoprazolu raz na dobę. W tym przypadku zaleca się stosowanie preparatu Contix tabletki dojelitowe 40 mg. Po ustąpieniu ostrych objawów zaleca się zmniejszenie dawki do

20 mg pantoprazolu podawanego raz na dobę.

Z powodu braku dostatecznych danych, preparat można stosować dłużej niż jeden rok jedynie w przypadku, gdy korzyści wynikające z leczenia przeważają potencjalne ryzyko.

#### Ochrona błony śluzowej żołądka i dwunastnicy przed powstaniem owrzodzeń u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, stosujących długotrwałe nieselektywne NLPZ

Zalecane dawkowanie wynosi 20 mg pantoprazolu raz na dobę.

Tabletek nie należy rozgryzać ani żuć; należy je przyjmować na godzinę przed posiłkiem, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu, np. szklanką wody.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na pantoprazol lub którykolwiek z pozostałych składników preparatu.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy przekraczać dawki 20 mg pantoprazolu na dobę. Należy również, szczególnie podczas terapii długotrwałej, kontrolować aktywność enzymów wątrobowych, a w przypadku wzrostu ich aktywności preparat należy odstawić.

Nie ma konieczności zmiany dawki preparatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Podczas długotrwałego leczenia pantoprazolem może wystąpić zmniejszone wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>. Spowodowane jest to hipochlorhydrią lub achlorhydrią.

Przed rozpoczęciem leczenia pantoprazolem należy wykluczyć istnienie zmian nowotworowych przełyku lub żołądka, ponieważ stosowanie pantoprazolu może maskować objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Brak skuteczności leczenia po 4 tygodniach stosowania pantoprazolu wymaga ponownej diagnostyki.

Brak danych dotyczących stosowania pantoprazolu u dzieci.

Leczenie pantoprazolem może spowodować niewielkie zwiększenie ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych spowodowanych przez takie bakterie, jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Preparat hamuje wydzielanie kwasu solnego, dlatego też może zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność uwarunkowana jest pH soku żołądkowego (np. ketokonazol).

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale cytochromu P450 i może wpływać na metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale cytochromu P450.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania pantoprazolu oraz amoksycyliny, diazepam, digoksyny, diklofenaku, doustnych środków antykoncepcyjnych, etanolu, fenpropionu, fenytoiny, glibenklamidu, karbamazepiny, klarytromycyny, kofeiny, metoprololu, metronidazolu, nifedypiny, teofiliny, warfaryny.

Nie zanotowano również interakcji podczas jednoczesnego stosowania pantoprazolu i preparatów zobojętniających sok żołądkowy.

#### **4.6. Ciąża lub laktacja**

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały niskiego stopnia fetotoksyczność po podawaniu pantoprazolu w dawkach większych niż 5 mg/kg mc. W związku z powyższym, preparat może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Brak danych dotyczących przenikania pantoprazolu do mleka kobiecego.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Brak danych wskazujących na wpływ pantoprazolu na zdolność prowadzenia pojazdów

i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) pantoprazol wywołuje niepożądane działania, takie jak zawroty głowy i niewyraźne widzenie, mogące mieć wpływ na sprawność psychofizyczną.

#### **4.8. Działania niepożądane**

W trakcie leczenia preparatem Contix mogą wystąpić wymienione poniżej działania niepożądane:

*Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):*

*Zaburzenia żołądka i jelit:* ból w nadbrzuszu, biegunka, zaparcia lub wzdęcia.

*Zaburzenia układu nerwowego:* bóle głowy.

*Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):*

*Zaburzenia żołądka i jelit:* nudności.

*Zaburzenia układu nerwowego:* zawroty głowy, zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie).

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna i świąd.

*Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki):*

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* bóle mięśni.

*Zaburzenia układu nerwowego:* depresja (przemijająca po zakończeniu leczenia pantoprazolem).

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* śródmiąższowe zapalenie nerek.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* żółtaczka powstała w wyniku uszkodzenia komórek wątroby, z możliwością wystąpienia niewydolności wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, takich jak aminotransferazy i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza, zwiększenie stężenia triglicerydów.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* podwyższenie temperatury ciała przemijające po odstawieniu preparatu.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* nadwrażliwość na światło, obrzęki obwodowe przemijające po odstawieniu preparatu, reakcje alergiczne skórne, takie jak: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół Lyella.

*Zaburzenia układu immunologicznego:* reakcje anafilaktyczne łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Brak danych dotyczących objawów przedawkowania pantoprazolu u ludzi.

Dawki pantoprazolu do 240 mg podawane dożylnie przez 2 minuty były dobrze tolerowane.

W razie przedawkowania preparatu należy zastosować leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobie wrzodowej i chorobie refluksowej przełyku.

Inhibitory pompy protonowej; kod ATC: A02BC02

#### *Mechanizm działania*

Pantoprazol zmniejsza wydzielanie kwasu solnego produkowanego przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Pantoprazol przekształcany jest w postać czynną w środowisku kwaśnym, w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka, a następnie hamuje aktywność enzymu  $K^+H^+ATP$ -azy. Zahamowanie wydzielania kwasu solnego przez pantoprazol jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe jak i pobudzone wydzielanie kwasu solnego.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora  $H_2$ , stosowanie pantoprazolu powoduje zmniejszenie pH soku żołądkowego i zwiększenie stężenia gastryny, w stopniu proporcjonalnym do zmiany odczynu pH. Zwiększenie stężenia gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową na dystalnym odcinku receptora komórkowego, wpływa na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od innych substancji (acetylocholina, histamina, gastryna). Niezależnie od drogi podania (*p.o.*, *i.v.*) efekt działania pantoprazolu jest taki sam.

Stężenie gastryny oznaczane na czczo wzrasta po podaniu pantoprazolu i podczas krótkotrwałego podawania preparatu nie przekracza zwykle górnej granicy normy. Z kolei długotrwałe leczenie pantoprazolem prowadzi często do dwukrotnego zwiększenia stężenia gastryny, jednak tylko w pojedynczych przypadkach dochodzi do nadmiernego zwiększenia stężenia gastryny. W wyniku długotrwałego podawania pantoprazolu dochodzi, w rzadkich przypadkach, do łagodnego lub umiarkowanego zwiększenia liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Jednak zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy) czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach, można wykluczyć u ludzi, u których leczenie pantoprazolem trwało do jednego roku.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nie wykluczają wpływu długotrwałego, powyżej jednego roku, leczenia pantoprazolem na parametry określające czynność tarczycy i aktywność enzymów wątrobowych.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

*Wchłanianie:* biodostępność pantoprazolu po podaniu doustnym wynosi 77%. Jednoczesne przyjęcie pokarmu nie ma wpływu na AUC,  $C_{max}$  i biodostępność pantoprazolu. Zmianie ulega jedynie wchłanianie – występuje opóźnienie wchłaniania preparatu oraz wzrost zmienności międzyosobniczej dotyczącej tego parametru. Pantoprazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i po podaniu pojedynczej dawki doustnej, wynoszącej 20 mg, osiąga maksymalne stężenie w osoczu, przeciętnie po 2,0 - 2,5 godzinach. Maksymalne stężenie pantoprazolu w osoczu krwi wynosi około 1-1,5 µg/ml i wartość ta utrzymuje się po wielokrotnym podaniu preparatu.

*Dystrybucja:* pantoprazol jest wiązany z białkami osocza w około 98%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg mc., a klirens 0,1 l/godz/kg mc.

*Metabolizm i eliminacja:* pantoprazol jest prawie wyłącznie metabolizowany w wątrobie. Głównym metabolitem zarówno w osoczu jak i w moczu jest desmetylopantoprazol, który wiąże się z siarczanami. Okres półtrwania pantoprazolu wynosi około 1 godziny, a okres półtrwania metabolitu wynosi około 1,5 godziny.

Opisano kilka przypadków pacjentów, u których czas eliminacji pantoprazolu był wydłużony. Z powodu specyficznej aktywacji pantoprazolu w komórkach okładzinowych żołądka, okres półtrwania w fazie eliminacji nie powoduje wydłużenia czasu działania preparatu lub wydłużenia hamowania wydzielania kwasu solnego. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu preparatu. W zakresie dawek od 10 mg do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu jest prawie liniowa, zarówno po podaniu doustnym jak i dożylnym.

Metabolity pantoprazolu wydalone są w około 80% z moczem, pozostała część wydalana jest z kałem.

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych. Pantoprazol przechodzi przez błony dializacyjne w niewielkim stopniu. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania głównego metabolitu ulega wydłużeniu do 2-3 godzin, niemniej jednak wydalanie pantoprazolu w tej grupie pacjentów jest szybkie i nie występuje kumulacja preparatu.

U pacjentów z marskością wątroby (typu A i B wg Child'a-Pugha), w porównaniu do wartości opisywanych u zdrowych ochotników, okres półtrwania ulega wydłużeniu do wartości od 3 do 6 godzin, AUC wzrasta od 3 do 5 razy, a maksymalne stężenie w osoczu wzrasta 1,3 -krotnie.

Obserwowano nieznaczny wzrost AUC i  $C_{max}$  u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodymi. Nie ma on jednak znaczenia klinicznego.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, oparte o wyniki badań farmakologicznych, toksyczności po wielokrotnym podaniu preparatu i genotoksyczności, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi. Podczas, trwających 2 lata badań nad działaniem rakotwórczym pantoprazolu, przeprowadzanych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynnych. Opisano ponadto występowanie brodawczaka komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaka żołądka został dokładnie zbadany. Uważa się, iż jest to wtórna reakcja na znaczne zwiększenie stężenia gastryny w surowicy krwi, występująca u szczurów w wyniku długotrwałego podawania pantoprazolu. Podczas dwuletnich badań prowadzonych na szczurach i myszach płci żeńskiej, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania guzów wątroby. Zostało to zinterpretowane jako wynik intensywnego metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W grupie szczurów, otrzymujących najwyższe dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) przez 2 lata, obserwowano nieznaczny wzrost częstości występowania zmian nowotworowych tarczycy. Uważa się, że powstanie tych nowotworów spowodowane jest zmianami w rozkładzie tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Nie należy spodziewać się wystąpienia takich zmian u ludzi, jeśli preparat jest stosowany w zakresie zalecanego dawkowania.

Brak jednoznacznych danych dotyczących wpływu pantoprazolu na płodność oraz rozwój zarodka i płodu. Badania na szczurach wykazały przenikanie pantoprazolu przez barierę łożyskową w zaawansowanej ciąży i zwiększenie jego stężenia w tkankach płodu krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

W skład rdzenia tabletki wchodzi: skrobia żelowana 1500, sodu stearylofumarany, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, sodu wodorowęglan.

W skład otoczki wchodzi: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, kopolimer kwasu metakrylowego typu C, trietylu cytrynian, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu wodorowęglan, sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek żółty.

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

2 lata.

## **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C, w suchym miejscu.

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii Al/Al zawierający 14 tabletek dojelitowych w tekturowym pudełku. Pudełko zawiera 14 lub 28 tabletek.

## **6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Nie dotyczy.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowizna 14 A

05-170 Zakroczym

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie MZ nr: 11288

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

19.04.2004 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

23.09.2008 r.