

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Contracid 20 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 20 mg pantoprazolu (w postaci 22,58 mg półtora wodnej soli sodowej pantoprazolu) (*Pantoprazolum*)

Pełna lista substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Contracid 20 mg: owalna, dwuwypukła, jasno żółta tabletki dojelitowa.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnej choroby refluksowej i związanych z nią objawów (np. zgaga, kwaśne zarzucanie, ból przy przełykaniu), które uniemożliwiają długotrwałą terapię wykorzystującą leczenie typu „na żądanie” i zapobieganie nawrotom objawów.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Zapobieganie wrzodom żołądkowo-dwunastniczym wywołanym przez nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka, u których wymagana jest kontynuacja leczenia lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### **Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i więcej**

*Leczenie łagodnej choroby refluksowej i związanych z nią objawów (np. zgaga, kwaśne zarzucanie, ból przy przełykaniu), które uniemożliwiają długotrwałą terapię wykorzystującą leczenie typu „na żądanie” i zapobieganie nawrotom objawów.*

Zalecana dawka doustna wynosi 1 tabletkę dojelitową produktu leczniczego Contracid 20 mg na dobę. Ustąpienie objawów występuje zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni, a do wyleczenia towarzyszącego zapalenia przełyku konieczne są 4 tygodnie leczenia. Jeśli ten okres nie jest wystarczający, wyleczenie osiągnięte jest zazwyczaj w ciągu kolejnych 4 tygodni. Po ustąpieniu objawów, objawy nawracające można kontrolować przy pomocy terapii typu „na żądanie”, podając, jeśli potrzeba, 20 mg raz na dobę. Jeśli zadawalająca kontrola nie może być utrzymana przy pomocy terapii typu „na żądanie”, należy rozważyć przejście na terapię ciągłą.

##### **Dorośli:**

*Długookresowe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku*

W leczeniu długookresowym, zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 tabletkę dojelitową produktu leczniczego Contracid 20 mg na dobę, zwiększana do 40 mg pantoprazolu na dobę przy nawrocie objawów. W tym przypadku dostępny jest produkt leczniczy Contracid 40 mg, tabletki dojelitowe. Po wyleczeniu nawrotu choroby, dawkowanie może być zmniejszone ponownie do 20 mg pantoprazolu.

Zapobieganie wrzodom żołądkowo-dwunastniczym wywołanym przez nioselektywne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka, u których wymagana jest kontynuacja leczenia lekami z grupy NLPZ

Zalecana dawka doustna wynosi 1 tabletkę dojelitową produktu leczniczego Contracid 20 mg na dobę.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie wymaga się dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie wymaga się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. (patrz punkt 4.3).

*Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby nie należy przekraczać dawki 20 mg pantoprazolu na dobę.

*Dzieci:*

Brak informacji na temat stosowania pantoprazolu u dzieci. Dlatego też nie należy stosować pantoprazolu u dzieci.

*Instrukcje ogólne:*

Produktu leczniczego Contracid 20 mg nie należy rozgryzać lub rozgniatać, należy je przyjmować 1 godzinę przed śniadaniem polykając w całości i popijając płynem.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Pantoprazol, tak jak inne leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, nie powinien być stosowany jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.5).

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

W trakcie leczenia pantoprazolem, szczególnie długookresowego, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych stosowanie produktu leczniczego Contracid 20 mg tabletki należy przerwać.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego spowodowana jakimikolwiek przyczynami – łącznie z inhibitorami pompy protonowej – zwiększa w żołądku liczebność bakterii naturalnie bytujących w przewodzie pokarmowym. Leczenie lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego prowadzi do nieco zwiększonego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Stosowanie produktu leczniczego Contracid 20 mg w zapobieganiu powstawania wrzodów żołądkowo-dwunastniczych wywołanych przyjmowaniem nioselektywnych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) powinno ograniczać się do pacjentów wymagających kontynuacji leczenia lekami z grupy NLPZ i u których występuje zwiększone ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko powinno być oszacowane zgodnie z indywidualnymi czynnikami ryzyka, np. zaawansowany wiek >65 lat, stwierdzona w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Pantoprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy to uwzględnić u pacjentów z niskimi

zasobami w organizmie oraz z występującymi czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B12 przy długotrwałym leczeniu.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć chorobę nowotworową przełyku lub żołądka, ponieważ leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej diagnozę. Pacjenci, którzy nie reagują na leczenie po 4 tygodniach powinni być przebadani. Dotychczas brak danych na temat leczenia dzieci.

Podczas leczenia długookresowego, szczególnie jeśli przekracza ono okres 1 roku, pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli.

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

Atazanawir: Badania innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej wykazały znaczące zmniejszenie biodostępności atazanawiru przy równoczesnym leczeniu lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej w czasie leczenia atazanawirem jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy Contracid 20 mg może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie leków, których biodostępność zależna jest od wartości pH (np. ketokonazol, itraconazol, atazanawir).

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450. Nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi lekami czy substancjami, które są metabolizowane z udziałem cytochromu P450. Nie stwierdzono jednak żadnych klinicznie istotnych interakcji w specyficznych testach przeprowadzonych z wieloma lekami, takimi jak karbamazepina, kofeina, diazepam, diklofenak, digoksyna, etanol, glibenklamid, metoprolol, naproksen, nifedypina, fenytoina, piroksydam, teofilina i doustne środki antykoncepcyjne.

Pomimo, że w klinicznych badaniach farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji w czasie równoczesnego stosowania fenprokumonu lub warfaryny, w okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano kilka pojedynczych przypadków zmian wartości INR podczas leczenia skojarzonego. Dlatego też, u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny zaleca się kontrolę czasu protrombinowego/INR po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

Nie stwierdzono też żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami zubożniającymi.

#### **4.6. Cięża lub laktacja**

Dane kliniczne dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt, obserwowano nieznacznie działanie fetotoksyczne pantoprazolu podawanego w dawkach większych niż 5mg/kg. Brak danych na temat wydzielania pantoprazolu z mlekiem kobiet karmiących piersią. Lek może być stosowany w ciąży lub w okresie karmienia piersią jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu/dziecka.

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

Brak doniesień o wpływie na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Mogą wystąpić działania niepożądane leku, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W tym wypadku zdolność reagowania może być zmniejszona.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Częstość występowania	Często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/1000$ , $< 1/10,000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ), nieznane (nie mogą być oszacowane na podstawie dostępnych danych)
Układy i narządy				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia;  Trombocytopenia
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu;  Biegunka;  Zaparcia;  Wzdęcia	Nudności  Wymioty	Suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Obrzęki obwodowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ciężkie uszkodzenie komórek wątroby prowadzące do żółtaczki z niewydolnością wątroby lub bez
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym
Badania diagnostyczne				Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz $\gamma$ -GT); Zwiększone stężenie trójglicerydów  Zwiększona temperatura ciała
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów	Ból mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy;  Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie)		
Zaburzenia psychiczne			Depresja, omamy, zaburzenia	Depresja psychiatryczna

			orientacji, stan splątania, szczególnie u osób predysponowanych, jak również nasilenie tych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania.	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Reakcje alergiczne, takie jak świąd i wysypka skórna		Pokrzywka; Obrzęk naczynioruchowy; Ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół Leylla; Nadwrażliwość na światło

#### 4.9. Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania u ludzi. Dożylnie dawki do 240 mg podawane w ciągu 2 minut były dobrze tolerowane.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, należy stosować rutynowe postępowanie w zatruciach.

Ponieważ pantoprazol silnie wiąże się z białkami, nie jest on łatwo usuwany podczas dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC02

Pantoprazol jest podstawionym benzimidazolem, który za pośrednictwem specyficznego wpływu na pompę protonową w komórkach okładzinowych hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Pantoprazol ulega przekształceniu do postaci czynnej w środowisku kwaśnym, w świetle kanalików komórek okładzinowych, w których hamuje aktywność  $H^+/K^+$ -ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Hamowanie jest zależne od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów objawy ustępują po 2 tygodniach. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora  $H_2$ , leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwasowości treści żołądkowej oraz zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwasowości.

Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem zlokalizowanym dystalnie w stosunku do poziomu receptora komórkowego, może on wpływać na

wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina, histamina, gastryna). Efekt jest taki sam niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie czy dożylnie.

Stężenie gastryny na czczo wzrasta pod wpływem pantoprazolu. W większości przypadków leczenie krótkookresowe nie powoduje przekroczenia górnych wartości prawidłowych. Podczas leczenia długookresowego, w większości przypadków stężenie gastryny wzrasta dwukrotnie. Znaczny wzrost stężenia odnotowano jedynie w pojedynczych przypadkach. W wyniku tego w niewielkiej ilości przypadków w trakcie leczenia długookresowego obserwuje się łagodne lub umiarkowane zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielniczych żołądka (ECL) (podobne do rozrostu gruczolaka). Jednakże na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można wykluczyć powstawanie obserwowanych w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3) stanów przednowotworowych rakowiaka (atypowy rozrost) lub rakowiaka żołądka w przypadku ludzi leczonych przez okres 1 roku.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach nie można jednak całkowicie wykluczyć wpływu długookresowego leczenia pantoprazolem powyżej 1 roku, na parametry wewnątrzwydzielnicze tarczycy i enzymy wątrobowe.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Farmakokinetyka ogólna

Pantoprazol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu nawet po pojedynczej dawce doustnej 20 mg. Przeciętnie po 2-2,5 godzinach od podania uzyskiwane są maksymalne stężenia w surowicy krwi, około 1-1,5 µg/ml. Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnych podaniach. Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg, a klirens około 0,1 l/h/kg. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 1 godziny. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie eliminacji. W związku z tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania w fazie eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowanie wydzielania kwasu).

Farmakokinetyka po podaniu pojedynczym nie różni się od farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym. W zakresie dawek od 10 do 80 mg kinetyka pantoprazolu w osoczu ma przebieg liniowy, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Wiązanie pantoprazolu z białkami krwi wynosi około 98%. Substancja jest metabolizowana prawie wyłącznie w wątrobie. Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki z moczem (około 80%), reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w surowicy, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 h) jest niewiele dłuższy od okresu półtrwania pantoprazolu.

### Biodostępność

Po podaniu doustnym pantoprazol wchłania się całkowicie. Bezwzględna biodostępność pantoprazolu w postaci tabletki wynosi około 77%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie miało wpływu na wartość AUC, maksymalne stężenie i tym samym biodostępność. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu może jedynie wpłynąć na opóźnienie wchłaniania

### Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z niewydolnością nerek (w tym u chorych dializowanych). Tak jak w przypadku zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Tylko niewielkie ilości pantoprazolu są usuwane podczas dializy. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

Pomimo, że u chorych z marskością wątroby (klasa A i B według *Child*) okres półtrwania wydłuża się do 3-6 godzin, a wartości AUC ulegają zwiększeniu 3-5-krotnie, maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi.

Niewielkie zwiększenie wartości AUC oraz  $C_{max}$  u ochotników w podeszłym wieku w porównaniu z osobami w młodszym wieku także nie jest klinicznie istotne.

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

Niekliniczne dane uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie wskazują na istotne ryzyko dla ludzi.

W badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach przez okres 2 lat (co odpowiada ich długości życia), stwierdzono występowanie nowotworów związanych z układem neurohormonalnym. Ponadto, u szczurów obserwowano występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w przedżołądku. Mechanizm działania podstawionych benzimidazoli prowadzący do powstania rakowiaków żołądka został dokładnie zbadany. Pozwala to na stwierdzenie, że jest to wynik reakcji wtórnej do zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas podawania wysokich dawek.

W dwuletnich badaniach na gryzoniach obserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów (tylko w jednym badaniu na szczurach) i samic myszy, co uznano za zjawisko zależne od intensywnego metabolizmu pantoprazolu w wątrobie. Niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy obserwowano w jednym badaniu 2-letnim w grupie szczurów otrzymujących największe dawki (200mg/kg). Występowanie tych nowotworów jest związane wywołanymi pantoprazolem zmianami w rozkładzie tyroksyny w wątrobie szczurów. Ponieważ dawka lecznicza u ludzi jest mała, nie należy spodziewać się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

Z badań mutagenności, transformacji komórki i wiązania DNA wynika, że pantoprazol pozbawiony jest potencjału genotoksycznego.

Badania nie wykazały wpływu na płodność lub działania teratogennego.

Stwierdzono, że przenikanie leku przez barierę łożyska u szczurów zwiększało się wraz ze stopniem zaawansowania ciąży. W wyniku tego krótko przed porodem stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

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

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%

Wapnia stearynian

Opadry White OY-D-7233 (hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, sodu laurylosiarczan)

Otoczka:

Kollicoat MAE 30 DP, jasno żółty zawierający:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Woda oczyszczona

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata

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

Produkt leczniczy nie wymaga stosowania żadnych specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowań**

Pojemnik z tworzywa HDPE z wieczkiem z tworzywa LDPE oraz środek osuszający.  
Blistry wykonane z aluminium/aluminium.

Rodzaje opakowań:

Butelki z tworzywa HDPE: 30, 100, 250 tabletek

Blister: 28,30, 56, 60, 98, 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Farma-Projekt Sp. z o.o. ul. Salwatorska 14, 30-109 Kraków, Polska

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14954

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

29.10.2008

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Wrzesień 2010