

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Contix ZRD, 20 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera 20 mg pantoprazolu (*Pantoprazolum*) w postaci pantoprazolu sodowego półtorawodnego (22,6 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Tabletki są różowobeżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Contix ZRD jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawów choroby refluksowej przełyku (np. zgaga, zarzucanie treści żołądkowej) u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka leku to 20 mg pantoprazolu (1 tabletki) raz na dobę.

W celu uzyskania złagodzenia objawów, konieczne może okazać się stosowanie leku przez kolejne 2-3 dni. Po zupełnym ustąpieniu objawów leczenie powinno zostać przerwane.

Bez konsultacji z lekarzem leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie.

Pacjenta należy pouczyć o konieczności konsultacji z lekarzem, jeśli objawy nie ustąpią w ciągu 2 tygodni leczenia.

##### Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

##### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Contix ZRD nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18-go roku życia ze względu na ograniczoną liczbę zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

##### Sposób podawania

Tabletek dojelitowych Contix ZRD nie należy żuć ani rozgryzać. Należy je przyjmować przed posiłkiem, połykając w całości i popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na pantoprazol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie inhibitorów proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od pH kwasu solnego w żołądku, takich jak atazanawir czy nelfinawir jednocześnie z pantoprazolem jest przeciwwskazane z powodu znacznego ograniczenia ich biodostępności przez pantoprazol (patrz punkt 4.5).

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

Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem w przypadku:

- Utraty masy ciała niespowodowanej celowym odchudzaniem się, niedokrwistości, krwawienia z przewodu pokarmowego, dysfagii, uporczywych lub krwawych wymiotów. Leczenie pantoprazolem może złagodzić objawy ciężkiej choroby i opóźnić jej rozpoznanie. W tych przypadkach trzeba wykluczyć podłoże nowotworowe choroby.
- Przebytej choroby wrzodowej żołądka lub operacji w obrębie przewodu pokarmowego.
- Leczenie objawów niestrawności lub zgagi nieprzerwanie trwającego dłużej niż 4 tygodnie.
- Żółtaczkę, zaburzenia czynności lub chorób wątroby.
- Innych ciężkich chorób wpływających na ogólne samopoczucie.
- Jeśli jest w wieku powyżej 55 lat i wystąpiły u niego nowe objawy lub zmienił się charakter dotychczas obserwowanych objawów.

Pacjenci z długotrwałymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi, powinni podlegać regularnej kontroli lekarskiej. W szczególności pacjenci powyżej 55 lat, stosujący codziennie leki na niestrawność lub zgagę wydawane bez recepty, powinni o tym poinformować lekarza lub farmaceutę.

Pacjenci nie powinni stosować równocześnie innych inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub>.

Pacjenci, u których ma zostać wykonana endoskopia lub test ureazowy, powinni skonsultować się z lekarzem zanim zastosują ten produkt leczniczy.

Pacjentów należy poinformować, że lek nie jest przeznaczony do natychmiastowego usuwania objawów. Ustępowanie objawów może być odczuwalne po około dobie stosowania pantoprazolu. W celu uzyskania całkowitego ustąpienia zgagi może być konieczne stosowanie go przez 7 dni. Pacjenci nie powinni stosować pantoprazolu zapobiegawczo.

#### Bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, z jakiegokolwiek powodu – także w wyniku zastosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość bakterii normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym.

Stosowanie produktów leczniczych zmniejszających wydzielanie kwasu, prowadzi do nieznacznie większego ryzyka infekcji przewodu pokarmowego, takich jak zakażenie *Salmonella*, *Campylobacter* lub *Clostridium difficile*.

#### Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

W związku z zastosowaniem pantoprazolu zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane z częstością występowania „nieznana”, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować ich pod kątem reakcji skórnych.

W przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących te reakcje należy natychmiast odstawić pantoprazol i rozważyć alternatywne leczenie.

#### Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerywania stosowania produktu Contix ZRD. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Contix ZRD na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po wstępnym pomiarze wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

#### Za istotne w przypadku leczenia długoterminowego uznaje się następujące zagrożenia dodatkowe:

Produkt leczniczy Contix ZRD jest przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania (do 4 tygodni) (patrz punkt 4.2). Należy ostrzec pacjentów przed dodatkowymi zagrożeniami wynikającymi z długotrwałego stosowania produktów leczniczych. Należy podkreślać konieczność posiadania recepty i systematycznego nadzoru.

#### Wpływ na wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>

Pantoprazol, jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może ograniczać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) wskutek zmniejszenia stężenia lub całkowitego braku kwasu solnego w soku żołądkowym. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z małym stężeniem witaminy B<sub>12</sub> w organizmie lub czynnikami ryzyka dotyczącymi ograniczonego wchłaniania witaminy B<sub>12</sub>, leczonych długotrwale, lub w przypadku zaobserwowania odpowiednich objawów klinicznych.

#### Złamania kości

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, szczególnie przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), może nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami.

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

#### Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak pantoprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a u większości pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej przez rok, rzadko stwierdzano występowanie ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz komorowe zaburzenia rytmu serca, których początek występowania może być niezauważony i zostać przeoczony. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). Stan większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) poprawił się po suplementacji magnezu i przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których planowane jest leczenie długoterminowe lub u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. lekami moczopędnymi), personel medyczny powinien rozważyć zbadanie stężenia magnezu w organizmie przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej i wykonywanie takich badań regularnie w trakcie leczenia.

#### Contix ZRD zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Produkty lecznicze z farmakokinetyką wchłaniania zależną od odczynu pH

Contix ZRD może zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których biodostępność zależy od pH soku żołądkowego (np. ketokonazolu).

#### Inhibitory proteazy wirusa HIV

Przeciwskazane jest stosowanie inhibitorów proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH żołądka, takich jak atazanawir czy nelfinawir jednocześnie z pantoprazolem, który powoduje znaczne ograniczenie ich biodostępności (patrz punkt 4.3).

#### Pochodne kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym (fenprokumon lub warfaryna)

Na podstawie przeprowadzonych badań farmakokinetycznych nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy pantoprazolem i fenprokumonom lub warfaryną. Jednakże po wprowadzeniu pantoprazolu do obrotu, w pojedynczych przypadkach podczas ich równoczesnego stosowania zaobserwowano zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego - INR. Dlatego też u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonom lub warfaryną) zaleca się kontrolę czasu protrombinowego (INR) po rozpoczęciu, zakończeniu lub podczas nieregularnego stosowania pantoprazolu.

#### Metotreksat

U niektórych pacjentów zaobserwowano, że równoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu (np. 300 mg) z inhibitorami pompy protonowej prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego też u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu, np. w chorobie nowotworowej lub łuszczycy należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania pantoprazolu.

#### Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi

Pantoprazol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale enzymatycznego układu cytochromu P450. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania pantoprazolu z karbamazepiną, kofeiną, diazepamem, diklofenakiem, digoksyną, etanolem, glibenklamidem, metoprololem, naproksenem, nifedypiną, fenytoiną, piroksykamem, teofiliną i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol. Jednakże, nie można wykluczyć interakcji pantoprazolu z innymi substancjami, które są metabolizowane przy udziale tego samego układu enzymatycznego.

Nie stwierdzono żadnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania pantoprazolu ze środkami zobojętniającymi.

#### Wpływ na badania laboratoryjne

W niektórych badaniach przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (THC) stwierdzono wyniki fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących pantoprazol. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody badania w celu weryfikacji wyników dodatnich.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pantoprazolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały jego toksyczny wpływ na reprodukcję. W badaniach przedklinicznych nie wykazano żadnych dowodów na zaburzenia płodności bądź działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Contix ZRD jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży.

#### Karmienie piersią

Stwierdzono obecność pantoprazolu lub jego metabolitów w mleku kobiet karmiących piersią. Wpływ pantoprazolu na noworodki i niemowlęta karmione piersią jest nieznan. Produktu leczniczego Contix ZRD nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności występujących po podaniu pantoprazolu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Contix ZRD nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą jednakże wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przypadku około 5 % pacjentów spodziewać się można wystąpienia działań niepożądanych.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane przy stosowaniu pantoprazolu.

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

*Tabela nr 1: Działania niepożądane przy stosowaniu pantoprazolu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu*

<b>Częstość występowania</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Agranulocytoza	Małopłytkowość; Leukopenia; Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemie i zwiększone stężenie lipidów (triglicerydy, cholesterol); Zmiana masy ciała		Hiponatremia; Hipomagnezemia; Hipokalcemia <sup>(1)</sup> ; Hipokaliemia <sup>(1)</sup>
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Depresja (i pogorszenie stanu psychicznego)	Dezorientacja (i pogorszenie stanu psychicznego)	Omamy; Splątanie (szczególnie u pacjentów podatnych, jak również nasilenie podobnych objawów w przypadku ich wcześniejszego występowania)
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy; Zawroty głowy	Zaburzenia smaku		Parastezje
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia/ niewyraźne widzenie		

Zaburzenia żołądka i jelit	Polipy dna żołądka (łagodne)	Biegunka; Nudności/ wymioty; Uczucie pełności w jamie brzusznej i wzdęcia; Zaparcia; Suchość w jamie ustnej; Ból i dyskomfort w nadbrzuszu			Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, $\gamma$ -GT)	Zwiększenie stężenia bilirubiny		Uszkodzenia komórek wątroby; Żółtaczka; Niewydolność komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna/ rumień/ wykwitły skórne; Świąd	Pokrzywka; Obrzęk naczyńnioruchowy		Zespół Stevens-Johnsona; Zespół Lyella (TEN); Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS); Rumień wielopostaciowy; Nadwrażliwość na światło; Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa	Bóle stawów; Bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek (z możliwą progresją do niewydolności nerki)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie; Zmęczenie i złe samopoczucie	Podwyższenie temperatury ciała; Obrzęki obwodowe		
---	--	--	--	--	--

<sup>(1)</sup> Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181 C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Ponieważ pantoprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, trudno poddaje się dializie.

W przypadku przedawkowania z klinicznymi objawami zatrucia, brak specyficznych zaleceń dotyczących leczenia, poza leczeniem objawowym i wspomagającym.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej; kod ATC: A02BC02

##### Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzne blokowanie pompy protonowej w komórkach okładzinowych.

W kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, pantoprazol przekształcany jest w postać czynną i hamuje aktywność enzymu  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku.

Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów spadek produkcji kwasu solnego prowadzi do ustąpienia zgagi i objawów refluksu w ciągu jednego tygodnia. Pantoprazol zmniejsza kwasność treści żołądkowej, w ten sposób zwiększa wydzielanie gastryny w proporcjonalnym stopniu do zmniejszenia kwasowości. Wydzielanie gastryny jest odwracalne.

Ponieważ pantoprazol wiąże się z pompą protonową na poziomie receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholina,



histamina, gastryna). Skutek jest taki sam niezależnie od tego, czy substancja czynna jest podawana doustnie czy dożylnie.

Wartości stężenia gastryny na czczo ulegają zwiększeniu pod wpływem pantoprazolu. Podczas krótkotrwałego stosowania w większości przypadków wartości te nie przekraczają górnej granicy normy. Podczas długotrwałego leczenia stężenie gastryny w większości przypadków ulega podwojeniu. Jednak nadmierne zwiększenie stężenia gastryny występuje tylko w sporadycznych przypadkach. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach długotrwałego leczenia obserwowano łagodne do umiarkowanego zwiększenie liczby specyficznych komórek wydzielania wewnętrznego (tzw. ECL) w żołądku (rozrost prosty do gruczolakowatego). Zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami, powstawanie zmian przedrakowiakowych (rozrost atypowy), czy rakowiaków żołądka, jakie stwierdzono w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), nie było obserwowane u ludzi.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi, stężenie gastryny w surowicy krwi ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasowości wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej do zakresu referencyjnego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W retrospektywnej analizie 17 badań z udziałem 5960 pacjentów z chorobą refluksową przełyku (ang. GERD), u których stosowano 20 mg pantoprazolu w monoterapii, objawy związane z reflukssem, np. zgaga i kwaśne odbijanie, oceniano według standardowej metodologii. Wybrane badania musiały charakteryzować się przynajmniej jednym punktem oceny zarzucania kwasu po dwóch tygodniach. Rozpoznanie GERD w tych badaniach oparte było na ocenie endoskopowej, z wyjątkiem jednego badania, w którym włączanie pacjentów opierało się wyłącznie na symptomatologii.

W tych badaniach odsetek pacjentów, u których wystąpiło pełne ustąpienie zgagi po 7 dniach, wynosił pomiędzy 54,0% a 80,6%, w grupie stosujących pantoprazol. Po 14 i 28 dniach całkowite ustąpienie zgagi wystąpiło u odpowiednio 62,9% do 88,6 % oraz 68,1% do 92,3% pacjentów.

Podobne wyniki, jak w przypadku zgagi, osiągnięto w przypadku całkowitego ustąpienia kwaśnego odbijania. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie objawów zarzucania treści żołądkowej wynosił odpowiednio: po 7 dniach pomiędzy 61,5% a 84,4%, po 14 dniach pomiędzy 67,7% a 90,4%, a po 28 dniach pomiędzy 75,2% a 94,5%.

Pantoprazol w każdym wypadku okazał się być skuteczniejszy od placebo i H2RA oraz nie gorszy w stosunku do innych inhibitorów pompy protonowej. Odsetek chorych ze złagodzeniem objawów choroby refluksowej był w znacznym stopniu niezależny od początkowego stopnia zaawansowania GERD.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie ma różnic w farmakokinetyce leku po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawki. W zakresie dawek 10 do 80 mg kinetyka osoczowa pantoprazolu ma przebieg liniowy zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

### Wchłanianie

Pantoprazol po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie. Całkowita dostępność biologiczna pantoprazolu w postaci tabletek wynosi około 77%. Maksymalne stężenie w surowicy krwi ( $C_{max}$ ) występuje przeciętnie 2,0 – 2,5 godziny ( $t_{max}$ ) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg i wynosi około 1 – 1,5  $\mu\text{g/ml}$ . Wartości te nie ulegają zmianie po wielokrotnym podaniu.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność (AUC lub  $C_{max}$ ), ale wzrasta zmienność opóźnienia czasowego ( $t_{lag}$ ).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,15 l/kg, wiązanie się z białkami krwi wynosi około 98%.

### Metabolizm

Pantoprazol jest metabolizowany prawie wyłącznie w wątrobie.

### Eliminacja

Klirens wynosi około 0,1 l/h/kg, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi około 1 godziny. Odnotowano kilka przypadków, w których stwierdzono opóźnienie eliminacji. W związku tym, że pantoprazol specyficznie wiąże się z pompą protonową w komórkach okładzinowych, okres półtrwania dla fazy eliminacji nie koreluje z dłuższym okresem działania (zahamowaniem wydzielania kwasu).

Metabolity pantoprazolu są wydalane przede wszystkim przez nerki (około 80%); reszta wydalana jest z kałem. Głównym metabolitem zarówno w osoczu, jak i w moczu jest demetylopantoprazol, który jest sprzęgany z siarczanem. Okres półtrwania głównego metabolitu (około 1,5 godziny) nie jest wiele dłuższy niż okres półtrwania pantoprazolu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki pantoprazolu u osób z zaburzeniami czynności nerek (w tym u chorych poddawanych dializie, która usuwa tylko niewielkie ilości pantoprazolu). Tak jak u zdrowych osób, okres półtrwania pantoprazolu jest krótki. Chociaż okres półtrwania głównego metabolitu jest umiarkowanie wydłużony (2-3 godziny), wydalanie jest nadal szybkie i nie dochodzi do kumulacji leku.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pantoprazolu pacjentom z marskością wątroby (klasa A, B i C według Child-Pugh), okres półtrwania wydłuża się od 3 do 7 godzin, a wartości AUC zwiększają się 3-6-krotnie. Mimo to,  $C_{max}$  zwiększa się tylko nieznacznie, 1,3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami.

#### Podeszły wiek

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, stwierdzono występowanie nowotworów neuroendokrynych. Ponadto w jednym badaniu zaobserwowano u szczurów występowanie brodawczaków komórek nabłonka płaskiego w części wpustowej żołądka. Mechanizm prowadzący do powstania rakowiaków żołądka przez podstawione benzoimidazole został dokładnie zbadany i pozwala stwierdzić, że jest to reakcja wtórna do znacznie zwiększonych stężeń gastryny w surowicy krwi, występujących u szczurów podczas długotrwałego podawania pantoprazolu w dużych dawkach.

W dwuletnich badaniach na gryzoniach zaobserwowano zwiększoną ilość przypadków guzów wątroby u szczurów (tylko w jednym badaniu) oraz samic myszy, co było tłumaczone zjawiskiem zależnym od dużej szybkości metabolizmu pantoprazolu w wątrobie.

W dwuletnim badaniu, w którym podawano szczurom duże dawki pantoprazolu (200 mg/kg mc.) zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w tarczycy. Występowanie tych nowotworów jest związane ze zmianami rozkładu tyroksyny w wątrobie szczurów, wywołanymi przez pantoprazol. Ponieważ dawki lecznicze u ludzi są małe, nie oczekuje się żadnych działań niepożądanych ze strony gruczołu tarczowego.

W badaniu wpływu na reprodukcję u szczurów w okresie około-poporodowym, mającym na celu ocenę rozwoju kości, obserwowano oznaki toksyczności u potomstwa (śmiertelność, mniejsza średnia masa ciała, mniejszy średni przyrost masy ciała i zmniejszony wzrost kości) przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) odpowiadającej około 2-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi. Pod koniec fazy rekonwalescencji parametry kostne były podobne we wszystkich grupach, a masy ciała również wykazywały tendencję do odwracalności po upływie okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Zwiększoną śmiertelność obserwowano jedynie w przypadku młodych szczurów przed zakończeniem karmienia mlekiem matki (w wieku do 21 dni), które szacunkowo odpowiadają wiekiem niemowlętom w wieku do 2 lat. Znaczenie tej obserwacji dla populacji dzieci i młodzieży nie jest znane. Wcześniejsze badanie u szczurów w okresie okołoporodowym, z podawaniem nieznacznie mniejszych dawek, nie wykazało żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w porównaniu do małej dawki 5 mg/kg mc. zastosowanej w tym badaniu. Badania nie wykazały wpływu na osłabienie płodności ani działania teratogennego leku.

Badania u szczurów dotyczące przenikania leku przez barierę łożyskową wykazały zwiększone przenikanie leku do krążenia płodowego w zaawansowanej ciąży. W wyniku tego stężenie pantoprazolu u płodu jest zwiększone krótko przed porodem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Skrobia kukurydziana żelowana  
Sodu stearylofumarat  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon  
Mannitol  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Sodu wodorowęglan

#### *Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol 3350  
Talk  
Kopolimer kwasu metakrylowego typu C  
Trietylu cytrynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu wodorowęglan  
Sodu laurylosiarczan  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 10 lub 14 tabletek dojelitowych w tekturowym pudełku. Pudełko zawiera 10 lub 14 tabletek.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Bez specjalnych wymagań.

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.  
ul. Ostrzykowitzna 14 A  
05-170 Zakroczym  
tel.: +48 22 785 27 60  
faks: +48 22 785 27 60 wew. 106

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

17667

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.10.2015 r.

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