

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gondea 20 mg compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato).

Eccipiente con effetti noti: al massimo 0,07 mg di fenilalanina/compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

Compresse gialle, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con impresso "P20" in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Gondea è indicato per il trattamento di breve durata dei sintomi da reflusso (ad es. pirosi, rigurgiti acidi, dolore alla deglutizione) negli adulti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 20 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa di Gondea 20 mg compresse gastroresistenti). Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per raggiungere il miglioramento dei sintomi. Una volta ottenuta la completa guarigione dei sintomi, il trattamento deve essere sospeso.

Il trattamento non deve superare le 4 settimane senza consultare il medico.

Se entro 2 settimane di trattamento continuo non si nota alcun miglioramento dei sintomi, il paziente deve consultare il medico.

Popolazioni particolari

Non è necessario l'aggiustamento della dose in pazienti anziani o in pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

L'uso di Gondea 20 mg non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni a causa dei dati limitati disponibili in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Le compresse gastroresistenti devono essere assunte 1 ora prima del pasto. Le compresse devono essere ingerite intere, con sufficiente liquido (ad es. un bicchiere d'acqua) e non devono essere masticate o frantumate.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Come gli altri inibitori della pompa protonica il pantoprazolo non deve essere somministrato con l'atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al proprio medico se:

- Hanno una involontaria perdita di peso, anemia, sanguinamento gastrointestinale, disfagia, vomito persistente o vomito con sangue, dato che il medicinale può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi di una condizione grave. In questi casi, deve essere esclusa una forma maligna.
- Hanno avuto precedenti ulcere gastriche o interventi chirurgici gastrointestinali.
- Sono in trattamento sintomatico continuo per l'indigestione o per la pirosi da 4 settimane o più.
- Hanno ittero, compromissione epatica, o malattia epatica.
- Hanno qualsiasi altra grave patologia che compromette il benessere generale.
- Hanno più di 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati.

I pazienti con sintomi ricorrenti per lungo tempo di indigestione o pirosi devono consultare il medico a intervalli regolari. Specialmente, i pazienti con oltre 55 anni che assumono giornalmente qualche medicinale senza prescrizione per l'indigestione o la pirosi, devono informare il farmacista o medico.

I pazienti non devono assumere contemporaneamente alcun altro inibitore della pompa protonica o antagonista H2.

I pazienti che devono essere sottoposti ad endoscopia o test del respiro (UBT) devono consultare il medico prima di assumere questo medicinale.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse non hanno lo scopo di dare un immediato sollievo.

I pazienti possono cominciare ad avvertire un miglioramento dei sintomi dopo circa un giorno di trattamento con pantoprazolo, ma potrebbe essere necessario assumerlo per 7 giorni per raggiungere un completo controllo della pirosi.

I pazienti non devono assumere pantoprazolo come farmaco preventivo.

Una diminuita acidità gastrica, dovuta a qualsiasi motivo – includendo gli inibitori della pompa protonica - aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con medicinali che riducono l'acidità causa un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come Salmonella, Campylobacter, o C. difficile.

Questo medicinale contiene fenilalanina. Può essere pericoloso nei pazienti con fenilchetonuria.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Gondea. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Gondea deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di farmaci la cui biodisponibilità è pH-dipendente (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, atazanavir). È stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg in dose singola) a volontari sani ha causato una riduzione sostanziale della biodisponibilità dell'atazanavir. L'assorbimento dell'atazanavir è pH dipendente. Perciò gli inibitori della pompa protonica, incluso il pantoprazolo, non devono essere somministrati contemporaneamente all'atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

Il pantoprazolo viene metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. Non può essere esclusa un'interazione con altri farmaci (o composti) metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico. Tuttavia, non si sono osservate interazioni clinicamente significative con alcuni di questi farmaci (o composti), precisamente carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, digossina, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel ed etinil estradiolo.

Anche se non sono state osservate interazioni negli studi clinici di farmacocinetica durante la somministrazione concomitante di fenprocumone o warfarin, sono stati segnalati alcuni casi isolati di alterazioni dell'INR (rapporto internazionale normalizzato) durante il trattamento concomitante con questi farmaci nel periodo post-marketing. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (ad esempio fenprocumone o warfarin), si raccomanda il controllo del tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Non ci sono interazioni sull'uso concomitante con antiacidi.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Studi preclinici non hanno rivelato segni di compromissione della fertilità o effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Questo medicinale non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se pantoprazolo è escreto nel latte umano. Studi su animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Questo medicinale non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Possono comparire reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali

situazioni la capacità di reazione può risultare diminuita pertanto i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Si può prevedere che circa il 5% dei pazienti presenti reazioni avverse al farmaco (ADR). Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono diarrea e cefalea, entrambe presenti in circa l'1% dei pazienti.

Con il pantoprazolo sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Nella tabella seguente gli effetti indesiderati sono raggruppati con la seguente classificazione delle frequenze:

Molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: effetti indesiderati con pantoprazolo in studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Frequenza	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia; Leucopenia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea; Capogiri			
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione / visione annebbiata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea / vomito; Distensione addominale e meteorismo; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disagio addominale			
Patologie renali ed urinarie				Nefrite interstiziale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea / esantema / eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità; Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia; Mialgia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia ed aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Alterazioni del peso		Iponatremia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, stanchezza e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incl. reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesioni epatocellulari, ittero, insufficienza epatocellulare
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (ed aggravamento)	Disorientamento (ed aggravamento)	Allucinazioni, Confusione (specialmente in pazienti predisposti ed aggravamento di questi sintomi in caso di pre-esistenza)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

Dosi fino a 240 mg sono state somministrate per via endovenosa in due minuti e sono state ben tollerate. Poiché il pantoprazolo è altamente legato alle proteine, non viene facilmente dializzato.

I casi di sovradosaggio o di avvelenamento devono essere trattati secondo la pratica standard del trattamento delle intossicazioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica.

Codice ATC: A02BC02.

Meccanismo d'azione

Il pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco, con azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Effetti Farmacodinamici

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva, una sulfenamide ciclica, nei canalicoli delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco.

L'inibizione è dose-dipendente ed influisce sia sulla secrezione acida basale sia su quella stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve in 1 settimana. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica ed inibitori dei recettori H₂, il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, questa sostanza può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina).

L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale che endovenosa.

I valori della gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggior parte dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Tuttavia un aumento eccessivo compare solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi, si osserva nello stomaco un aumento, da lieve a moderato, del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, nell'uomo può essere esclusa la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici (vedere paragrafo 5.3).

Efficacia e sicurezza clinica

In una analisi retrospettiva di 17 studi in 5960 pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) trattati con monoterapia di pantoprazolo 20 mg, i sintomi associati al reflusso acido come ad es. pirosi e rigurgito acido sono stati valutati secondo una metodologia standardizzata.

Gli studi selezionati dovevano avere almeno un sintomo di reflusso acido a 2 settimane. La diagnosi di GERD in questi studi era basata su una valutazione endoscopica, con l'eccezione di uno studio in cui l'inclusione dei pazienti era basata solamente sulla sintomatologia.

In questi studi, la percentuale di pazienti con completa guarigione dalla pirosi dopo 7 giorni andava dal 54.0% all'80.6% nel gruppo trattato con pantoprazolo. Dopo 14 e 28 giorni, la completa

guarigione dalla pirosi è stata rilevata, rispettivamente, nel 62.9%-88.6% e nel 68.1%-92.3% dei pazienti.

Per quanto riguarda la completa guarigione dal rigurgito acido, si sono ottenuti risultati simili a quelli relativi alla pirosi. Dopo 7 giorni la percentuale di pazienti con completa guarigione dal rigurgito acido andava dal 61.5% all'84.4%, dopo 14 giorni dal 67.7% al 90.4%, e dopo 28 giorni dal 75.2% al

94.5%, rispettivamente.

Il pantoprazolo si è mostrato costantemente superiore al placebo ed ai H2RA e non inferiore ad altri inibitori di pompa (PPIs). Le percentuali di miglioramento dei sintomi da reflusso acido erano ampiamente indipendenti dallo stato iniziale della GERD.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica non varia dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi da 10 a 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo somministrazione orale che endovenosa.

Assorbimento

Il pantoprazolo è completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta delle compresse è circa il 77%.

In media, a circa 2.0 – 2.5 h dalla somministrazione (t_{max}) di una singola dose orale di 20 mg, si raggiunge la massima concentrazione sierica (C_{max}) di circa 1-1.5 $\mu\text{g/ml}$, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni multiple. L'assunzione concomitante di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità (AUC o C_{max}), ma aumenta la variabilità del lag-time (t_{lag}).

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 0.15 l/kg e il legame alle proteine sieriche è di circa il 98%.

Biotrasformazione ed eliminazione

La clearance è di circa 0.1 l/h/kg, e l'emivita della fase terminale ($t_{1/2}$) è di circa 1 h. Ci sono stati pochi casi di soggetti con rallentata eliminazione. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche all'interno delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

Pantoprazolo viene metabolizzato quasi esclusivamente nel fegato. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) per i metaboliti di pantoprazolo; il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita sia nel siero sia nelle urine è il demetilpantoprazolo, che è coniugato con il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1.5 h) non è molto più lunga di quella di pantoprazolo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

Insufficienza renale

Non è necessaria alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato a pazienti con funzione renale ridotta (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo possono essere dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione tuttavia è rapida e quindi non si verifica accumulo.

Insufficienza epatica

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo *Child*) l'emivita aumenti fino a 3-6 ore ed i valori di AUC siano di 3-5 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massime del farmaco sono solo modestamente aumentate di un fattore di 1,3 rispetto a quelle dei soggetti sani.

Anziani

Un leggero aumento dei valori di AUC e C_{max} che si osserva nei volontari anziani rispetto al gruppo dei volontari più giovani è anch'esso clinicamente non rilevante.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dai dati preclinici, basati su studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità per dosi ripetute e genotossicità, non emergono particolari rischi per l'uomo.

In uno studio di carcinogenesi della durata di due anni nel ratto sono state evidenziate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, nella parte superiore dello stomaco dei ratti, si sono trovati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico ad alte dosi.

Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nel ratto (in un solo studio nel ratto) e nel topo femmina, attribuito all'elevato metabolismo del pantoprazolo nel fegato.

In uno studio a 2 anni è stato osservato un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle alterazioni indotte dal pantoprazolo sul catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti indesiderati sulle ghiandole tiroidee.

In studi sugli animali (ratti) il NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) rilevato per l'embriotossicità è stato pari a 5 mg/kg. Gli studi non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità o effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e si è dimostrato aumentare con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumentava poco prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E 421)
Sodio carbonato anidro (E 500)
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Talco (E 553b)
Calcio stearato.

Rivestimento di barriera

Zein F4000 (contiene fenilalanina)
Acido metacrilico - etilacrilato copolimero (1: 1)

Rivestimento enterico

Acido metacrilico - etilacrilato copolimero (1: 1)
Trietil citrato (E 1505)
Titanio diossido (E 171)
Talco (E 553b)

Film di rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E 172)

Inchiostro da stampa

Shellac (E 904)
Ferro ossido nero (E 172)
Glicole propilenico (E 1520)
Idrossido di ammonio (E 527)

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister (semplice o dose unitaria). Foglio lavorato a freddo come strato base e foglio di alluminio duro temperato come strato di copertura.

7, 14, compresse gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Esseti Farmaceutici S.r.l., via R. De Cesare, 7 – 80132 Napoli - Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gondea 20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse – AIC: 040744017

Gondea 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse – AIC: 040744029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco