

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Teva Italia 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gialla, ovale, biconvessa, liscia, rivestita con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Teva Italia 20 mg è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per:

- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica
- Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive nell'esofagite da reflusso.

Pantoprazolo Teva Italia 20 mg è indicato negli adulti per:

- Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano un trattamento continuativo con FANS (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica

La dose orale raccomandata è di una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 20 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo si otterrà, normalmente, prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane. Una volta ottenuto il sollievo dei sintomi, si può controllare il ripresentarsi dei sintomi utilizzando un trattamento al bisogno con 20 mg una volta al giorno, assumendo una compressa quando necessario. Nei casi in cui il controllo soddisfacente dei sintomi non può essere mantenuto con la somministrazione al bisogno si consiglia il passaggio a una terapia continuativa.

Gestione a lungo termine e prevenzione delle recidive nell'esofagite da reflusso

Per la gestione a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento con una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 20 mg al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. In questo caso è disponibile la compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg. Dopo la guarigione della recidiva, la dose può essere ridotta nuovamente a 20 mg di pantoprazolo.

Adulti

Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano un trattamento continuativo con FANS

La dose orale raccomandata è di una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 20 mg al giorno.

Compromissione epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Pantoprazolo Teva Italia 20 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età (vedere paragrafo 2.5).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse di Pantoprazolo Teva Italia 20 mg non devono essere masticate o frantumate e devono essere deglutite intere con un po' d'acqua 1 ora prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, gli enzimi epatici devono essere monitorati periodicamente durante la terapia con pantoprazolo, in particolare durante quella a lungo termine. In caso di aumento di questi enzimi, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

L'impiego di Pantoprazolo Teva Italia 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato ai pazienti che richiedano un trattamento continuativo con FANS e che presentino un aumentato rischio di complicanze gastrointestinali. La valutazione dell'accresciuto rischio deve essere effettuata in base alla presenza di fattori di rischio individuali, quali l'età elevata (>65 anni), l'anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale o per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasie gastriche e può ritardare la diagnosi. In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es. calo ponderale significativo non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, la natura maligna deve essere esclusa.

Occorre valutare la necessità di ulteriori accertamenti se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell' HIV

Non è raccomandata la co-somministrazione di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell' HIV aventi assorbimento dipendente dal pH acido intragastrico, quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

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 Pantoprazolo Teva Italia 20 mg 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.

Effetto sull'assorbimento della vitamina B12

Pantoprazolo, come tutti i medicinali inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina), questo a causa di ipocloridria o acloridria. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti con riserve corporee ridotte o fattori di rischio per l'assorbimento ridotto della vitamina B12 nella terapia a lungo termine, oppure se si osservano sintomi clinici rispettivi.

Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, soprattutto se si supera un periodo di trattamento di 1 anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza.

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Pantoprazolo, come tutti gli inibitori di pompa protonica (PPI), potrebbe portare ad un aumento nella conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con pantoprazolo può portare ad un leggero incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C.difficile*.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare possono manifestarsi all'inizio in modo ingannevole ed essere trascurati. Nella maggior parte dei pazienti affetti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

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 Pantoprazolo Teva Italia 20 mg. 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa dell'intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri farmaci per i quali il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, ad es. alcuni antifungini azolici come chetoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell'HIV aventi assorbimento dipendente dal pH acido intragastrico, quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la combinazione degli inibitori della proteasi dell'HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (ad es. carica virale). Non deve essere superata una dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. È necessario aggiustare il dosaggio degli inibitori della proteasi dell'HIV.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La co-somministrazione di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha influenzato né la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o l'INR. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento del tempo di protrombina e dell'INR nei pazienti in trattamento concomitante con PPI e warfarin o fenprocumone. Incrementi dell'INR e del tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale, e persino al decesso. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono avere bisogno di essere monitorati per l'aumento dell'INR e del tempo di protrombina.

Metotressato

L'uso concomitante di alte dosi di metotressato (es.: 300 mg) e inibitori di pompa protonica ha determinato un aumento di livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto, in casi in cui viene utilizzato metotressato ad alti dosi, per esempio tumore o psoriasi, può essere necessario prendere in considerazione una momentanea sospensione del pantoprazolo.

Altri studi di interazione

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione ad opera del CYP2C19 e le altre vie metaboliche includono l'ossidazione ad opera del CYP3A4.

Gli studi di interazione con altri farmaci metabolizzati da queste vie, quali carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

Un'interazione di pantoprazolo con altri medicinali o composti metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico non può essere esclusa.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non incide sul metabolismo delle sostanze attive metabolizzate da CYP1A2 (ad es. caffeina, teofillina), CYP2C9 (ad es. piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (ad es. metoprololo) e CYP2E1 (ad es. etanolo) o non interferisce con l'assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non si sono verificate interazioni con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione che prevedevano la somministrazione concomitante di pantoprazolo e i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state rilevate interazioni clinicamente rilevanti.

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19

Inibitori del CYP2C19 come fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione per i pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo, o per quelli con compromissione epatica.

Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4, come la rifampicina e l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), possono ridurre le concentrazioni plasmatiche dei PPI metabolizzati attraverso tali sistemi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati relativi a donne in gravidanza (tra 300 e 1000 gravidanze esposte) indica che Pantopan non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di pantopranzolo durante la gravidanza.

Allattamento

Studi condotti su animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Pertanto, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con pantoprazolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con pantoprazolo per la donna.

Fertilità

In studi sugli animali non c'è stata evidenza di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Si possono verificare reazioni avverse al farmaco quali capogiri e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8).

In tal caso, i pazienti non devono guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Si possono prevedere reazioni avverse al farmaco nel 5% circa dei pazienti. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono diarrea e cefalea, entrambe nell'1% circa dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate con pantoprazolo, ordinate in base alla seguente classificazione di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per tutte le reazioni avverse segnalate sulla base dell'esperienza post-marketing, non è possibile applicare alcuna frequenza e pertanto sono menzionate con una frequenza "non nota".

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse con pantoprazolo in trial negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia, Leucopenia, Pancitopenia	
Patologie del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni ponderali		Iponatremia Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4) : Ipopalcemia ⁽¹⁾ ; Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; Capogiro	Disfunzioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi / visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/Vomito; Distensione addominale e flatulenza; Stipsi; Bocca secca; Dolore addominale e malessere			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi; γ -	Bilirubina aumentata		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza

		GT)			epatocellulare
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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Fratture dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare ⁽²⁾
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione ad insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento e malessere	Temperatura corporea aumentata; Edema periferico		

⁽¹⁾ Ipcalcemia in associazione con ipomagnesemia

⁽²⁾ Spasmo muscolare come conseguenza di uno squilibrio elettrolitico

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica a un massimo di 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è stata ben tollerata. Dato il forte legame alle proteine, pantoprazolo non è facilmente dializzabile.

In caso di un sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non esistono raccomandazioni terapeutiche specifiche oltre al trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02BC02

Meccanismo di azione

Pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo viene convertito nella forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H^+ , K^+ -ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente e interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve entro due settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e agli inibitori del recettore H_2 , il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché 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 altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo la somministrazione del prodotto per via orale o endovenosa.

Effetti farmacodinamici

I valori di gastrinemia a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano il limite superiore della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrinemia, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica 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 non è stata riscontrata la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, come quelli trovati negli esperimenti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base degli studi sugli animali, non si può escludere completamente un'influenza del trattamento con pantoprazolo a lungo termine, superiore a un anno, sui parametri endocrini della tiroide.

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

Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Mediamente, le massime concentrazioni sieriche (intorno a 1 - 1,5 $\mu\text{g/ml}$) vengono raggiunte circa 2,0 - 2,5 ore dopo la somministrazione e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta delle compresse è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, la massima concentrazione sierica e, quindi, la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time sarà aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

Il legame di pantoprazolo alle proteine sieriche è di circa il 98%. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg.

Biotrasformazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione ad opera del CYP2C19 con successiva coniugazione a solfato, l'altra via metabolica include l'ossidazione ad opera del CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita terminale è di circa 1 ora e la clearance di circa 0,1 l/h/kg. Vi sono stati alcuni casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa dello specifico legame di pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga.

L'eliminazione renale rappresenta la principale via di eliminazione (l'80% circa) per i metaboliti di pantoprazolo; il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è desmetilpantoprazolo, sotto forma di sulfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più elevata di quella di pantoprazolo.

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea non ha un enzima CYP2C19 ben funzionante e pertanto tali soggetti sono chiamati lenti metabolizzatori. In questi individui, il metabolismo di pantoprazolo viene probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata circa 6 volte più elevata nei lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 ben funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazioni plasmatiche è aumentato circa del 60%. Questi rilievi non hanno alcuna implicazione per la posologia di pantoprazolo.

Danno renale

Non si richiede una riduzione della dose di pantoprazolo in pazienti con funzionalità renale compromessa (compresi pazienti in dialisi). L'emivita di pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2 - 3 ore), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Compromissione epatica

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo *Child*), l'emivita aumenti fino a 3 - 6 ore e i valori di AUC siano di 3 - 5 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massimali del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,3 volte 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 più giovani è anch'esso clinicamente non rilevante.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 20 o 40 mg di pantoprazolo ai bambini di età tra i 5 e i 16 anni, AUC e C_{max} erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di una singola dose e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini da 2 a 16 anni, non si è rilevata associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso. AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, si sono trovati papillomi a cellule squamose nell'ampolla esofagea dei ratti. 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 a dosi elevate.

Negli studi a 2 anni sui roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

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

Negli studi sulla riproduzione animale, sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Le indagini non hanno rivelato alcuna evidenza di fertilità compromessa o effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio fosfato dibasico
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ipromellosa
Carbossimetilamido sodico

Rivestimento:

Acido metacrilico-etilacrato copolimero (1:1)
Trietile citrato
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezione Blister

3 anni

Flacone in HDPE:

Non aperto: 3 anni

Dopo la prima apertura: 100 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Natura e contenuto del contenitore

Bliester in OPA-alluminio-PVC/alluminio – in confezioni da 7, 14, 15, 28, 30, 50x1, 56, 90, 98, 100 e 120 compresse

Flacone in HDPE e tappo di polipropilene a prova di bambino con scomparto dissecante in confezioni da 14, 28 e 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040597015 - 20 mg compresse gastroresistenti 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597027 - 20 mg compresse gastroresistenti 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597039 - 20 mg compresse gastroresistenti 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597041 - 20 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597054 - 20 mg compresse gastroresistenti 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597217 - 20 mg compresse gastroresistenti 50x1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597066 - 20 mg compresse gastroresistenti 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597229 - 20 mg compresse gastroresistenti 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597078 - 20 mg compresse gastroresistenti 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597080 - 20 mg compresse gastroresistenti 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597282 - 20 mg compresse gastroresistenti 120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597270 - 20 mg compresse gastroresistenti 14 compresse in flacone HDPE
040597179 - 20 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in flacone HDPE
040597205 - 20 mg compresse gastroresistenti 100 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/01/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Teva Italia 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo (come sodio sesquidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gialla, ovale, biconvessa, liscia, rivestita con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Teva Italia 40 mg è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per:

- Esofagite da reflusso.

Pantoprazolo Teva Italia 40 mg è indicato negli adulti per:

Eradicazione di *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in associazione alla terapia antibiotica appropriata nei pazienti con ulcere associate a *H. pylori*.

- Ulcera gastrica e duodenale.
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

Esofagite da reflusso

Una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg al giorno), specialmente quando non si è ottenuta risposta ad altro trattamento. È generalmente richiesto un periodo di 4 settimane per il trattamento dell'esofagite da reflusso. Se tale periodo non è sufficiente, la guarigione si otterrà, normalmente, prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

Adulti

Eradicazione di *H. pylori* in associazione a due antibiotici appropriati

I pazienti positivi per *H. pylori* e affetti da ulcera gastrica o duodenale devono essere sottoposti all'eradicazione del batterio con una terapia associata. Occorre valutare le linee guida ufficiali locali (ad es., le raccomandazioni a livello nazionale) in materia di resistenza batterica e utilizzo e prescrizione corretti degli agenti antibatterici. Si raccomanda l'adozione di uno dei seguenti schemi di terapia associata per l'eradicazione di *H. pylori*, in funzione del tipo di resistenza:

- a) una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg due volte al giorno
+ amoxicillina 1000 mg due volte al giorno
+ claritromicina 500 mg due volte al giorno
- b) una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg due volte al giorno
+ metronidazolo 400 - 500 mg due volte al giorno (o tinidazolo 500 mg)
+ claritromicina 250 - 500 mg due volte al giorno
- c) una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg due volte al giorno
+ amoxicillina 1000 mg due volte al giorno
+ metronidazolo 400 - 500 mg due volte al giorno (o tinidazolo 500 mg)

Nella terapia associata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg va assunta un'ora prima della cena. La terapia associata viene implementata per 7 giorni in generale e può essere prolungata per ulteriori 7 giorni fino a una durata totale massima di due settimane. Qualora, per favorire la guarigione delle ulcere, sia indicato l'ulteriore trattamento con pantoprazolo, vanno prese in considerazione le raccomandazioni posologiche per le ulcere duodenali e gastriche.

Nei casi in cui non si scelga la terapia associata, ad es. per pazienti negativi per *H. pylori*, vanno applicate le seguenti linee guida sulla monoterapia con Pantoprazolo Teva Italia 40 mg.

Trattamento dell'ulcera gastrica

Una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg al giorno), specialmente quando non si è ottenuta risposta ad altro trattamento. È generalmente richiesto un periodo di 4 settimane per il trattamento delle ulcere gastriche. Se tale periodo non è sufficiente, la guarigione si otterrà, normalmente, prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

Trattamento dell'ulcera duodenale

Una compressa di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg al giorno), specialmente quando non si è ottenuta risposta ad altro trattamento. La guarigione dell'ulcera duodenale si ottiene generalmente entro 2 settimane. Se due settimane di trattamento non sono sufficienti, nella maggior parte dei casi la guarigione si ottiene entro altre due settimane.

Sindrome di Zollinger-Ellison e altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida, i pazienti devono iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 80 mg (due compresse di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg). In seguito, la dose può essere aumentata o ridotta secondo necessità sulla base delle misurazioni della secrezione gastrica acida individuale. In caso di dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno. È possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg di pantoprazolo per periodi non superiori a quanto necessario per ottenere un controllo adeguato della secrezione acida.

La durata della terapia nella sindrome di Zollinger-Ellison e in altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida non ha restrizioni e deve essere adattata secondo le necessità cliniche.

Compromissione epatica

In caso di funzionalità epatica gravemente compromessa, non deve essere superata la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (1 compressa di pantoprazolo 20 mg). Pantoprazolo Teva Italia 40 mg non può essere utilizzato nella terapia associata per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave in quanto non sono attualmente disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg nel trattamento associato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con danno renale. Pantoprazolo Teva Italia 40 mg non può essere utilizzato nella terapia associata per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con danno renale in quanto non sono attualmente disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg nel trattamento associato di questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Pantoprazolo Teva Italia 40 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse di Pantoprazolo Teva Italia 40 mg non devono essere masticate o frantumate e devono essere deglutite intere con un po' d'acqua 1 ora prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, gli enzimi epatici devono essere monitorati periodicamente durante la terapia con pantoprazolo, in particolare durante quella a lungo termine. In caso di aumento di questi enzimi, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Terapia di associazione

Nel caso di terapia di associazione, attenersi alle indicazioni dei riassunti delle caratteristiche dei rispettivi prodotti medicinali.

Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasie gastriche e può ritardare la diagnosi. In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es. calo ponderale significativo non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, la natura maligna deve essere esclusa.

Occorre valutare la necessità di ulteriori accertamenti se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV

Non è raccomandata la co-somministrazione di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV aventi assorbimento dipendente dal pH acido intragastrico, quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

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 Pantoprazolo Teva Italia 40 mg 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.

Effetto sull'assorbimento della vitamina B12:

Nei pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione acida che richiedono un trattamento a lungo termine, pantoprazolo, come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina), questo a causa di ipocloridria o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con depositi ridotti o fattori di rischio che riducono l'assorbimento della vitamina B12 o in presenza dei sintomi clinici corrispondenti.

Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, soprattutto se si supera un periodo di trattamento di 1 anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza.

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Pantoprazolo, come tutti gli inibitori di pompa protonica (PPI), potrebbe portare ad un aumento nella conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con pantoprazolo può portare ad un leggero incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C.difficile*.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare possono manifestarsi all'inizio in modo ingannevole ed essere trascurati. Nella maggior parte dei pazienti affetti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

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 Pantoprazolo Teva Italia 40 mg. 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa dell'intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri farmaci per i quali il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, ad es. alcuni antifungini azolici come chetoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell' HIV

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell' HIV aventi assorbimento dipendente dal pH acido intragastrico, quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la combinazione degli inibitori della proteasi dell' HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (ad es. carica virale). Non deve essere superata una dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. È necessario aggiustare il dosaggio degli inibitori della proteasi dell' HIV.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La co-somministrazione di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha influenzato né la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o l' INR. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento del tempo di protrombina e dell' INR nei pazienti in trattamento concomitante con PPI e warfarin o fenprocumone. Incrementi dell' INR e del tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale e persino al decesso. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono avere bisogno di essere monitorati per l' aumento dell' INR e del tempo di protrombina.

Metotressato

L' uso concomitante di alte dosi di metotressato (es.: 300 mg) e inibitori di pompa protonica ha determinato un aumento di livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto, in casi in cui viene utilizzato metotressato ad alti dosi, per esempio tumore o psoriasi, può essere necessario prendere in considerazione una momentanea sospensione del pantoprazolo.

Altri studi di interazione

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione ad opera del CYP2C19 e le altre vie metaboliche includono l' ossidazione ad opera del CYP3A4.

Gli studi di interazione con altri farmaci metabolizzati da queste vie, quali carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

Un' interazione di pantoprazolo con altri medicinali o composti metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico non può essere esclusa.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non incide sul metabolismo delle sostanze attive metabolizzate da CYP1A2 (ad es. caffeina, teofillina), CYP2C9 (ad es. piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (ad es. metoprololo) e CYP2E1 (ad es. etanolo) o non interferisce con l' assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non si sono verificate interazioni con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione che prevedevano la somministrazione concomitante di pantoprazolo e i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state rilevate interazioni clinicamente rilevanti.

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19

Inibitori del CYP2C19 come fluvoxamina possono aumentare l' esposizione sistemica a pantoprazolo. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione per i pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo, o per quelli con compromissione epatica.

Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4, come la rifampicina e l' Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), possono ridurre le concentrazioni plasmatiche dei PPI metabolizzati attraverso tali sistemi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati relativi a donne in gravidanza (tra 300 e 1000 gravidanze esposte) indica che pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di pantoprazolo durante la gravidanza.

Allattamento

Studi condotti su animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con pantoprazolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con pantoprazolo per la donna.

Fertilità

In studi sugli animali non c'è stata evidenza di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Si possono verificare reazioni avverse al farmaco quali capogiri e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, i pazienti non devono guidare e utilizzare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Si possono prevedere reazioni avverse al farmaco nel 5% circa dei pazienti. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono diarrea e cefalea, entrambe nell'1% circa dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate con pantoprazolo, ordinate in base alla seguente classificazione di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per tutte le reazioni avverse segnalate sulla base dell'esperienza post-marketing, non è possibile applicare alcuna frequenza e pertanto sono menzionate con una frequenza "non nota".

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse con pantoprazolo trial negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie del sistema			Agranulocitosi	Trombocitopenia, Leucopenia,	

emolinfopoietico				Pancitopenia	
Patologie del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni ponderali		Iponatremia Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); Ipocalcemia ⁽¹⁾ ; Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; Capogiro	Patologie del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi/ visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/Vomito; Distensione addominale e flatulenza; Stipsi; Bocca secca; Dolore addominale e malessere			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi; γ -GT)	Bilirubina aumentata		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
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		Fratture dell'anca, del	Artralgia, Mialgia		Spasmo muscolare ⁽²⁾

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione ad insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento e malessere	Temperatura corporea aumentata; Edema periferico		

⁽¹⁾ Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia

⁽²⁾ Spasmo muscolare come conseguenza di uno squilibrio elettrolitico

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica a un massimo di 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è stata ben tollerata. Dato il forte legame alle proteine, pantoprazolo non è facilmente dializzabile.

In caso di un sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non esistono raccomandazioni terapeutiche specifiche oltre al trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02BC02

Meccanismo di azione

Pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo viene convertito nella forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente e interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei

pazienti, la sintomatologia si risolve entro due settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e agli inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché 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 altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo la somministrazione del prodotto per via orale o endovenosa.

Effetti farmacodinamici

I valori di gastrinemia a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano il limite superiore della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrinemia, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica 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 non è stata riscontrata la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, come quelli trovati negli esperimenti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base degli studi sugli animali, non si può escludere completamente un'influenza del trattamento con pantoprazolo a lungo termine, superiore a un anno, sui parametri endocrini della tiroide.

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

Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 40 mg. Mediamente, le massime concentrazioni sieriche (intorno a 2 - 3 µg/ml) vengono raggiunte circa 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta delle compresse è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, la massima concentrazione sierica e, quindi, la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time sarà aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

Il legame di pantoprazolo alle proteine sieriche è di circa il 98%. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg.

Biotrasformazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione ad opera del CYP2C19 con successiva coniugazione a solfato, le altre vie metaboliche includono l'ossidazione ad opera del CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita terminale è di circa 1 ora e la clearance di circa 0,1 l/h/kg. Vi sono stati alcuni casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa dello specifico legame di pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga.

L'eliminazione renale rappresenta la principale via di eliminazione (l'80% circa) per i metaboliti di pantoprazolo; il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è desmetilpantoprazolo, sotto forma di sulfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più elevata di quella di pantoprazolo.

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea non ha un enzima CYP2C19 ben funzionante e pertanto tali soggetti sono chiamati lenti metabolizzatori. In questi individui, il metabolismo di pantoprazolo viene probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata circa 6 volte più elevata nei lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 ben funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazioni plasmatiche è aumentato circa del 60%. Questi rilievi non hanno alcuna implicazione per la posologia di pantoprazolo.

Danno renale

Non si richiede una riduzione della dose di pantoprazolo in pazienti con funzionalità renale compromessa (compresi pazienti in dialisi). L'emivita di pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2 - 3 ore), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Compromissione epatica

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo *Child*), l'emivita aumenti fino a 7 - 9 ore e i valori di AUC siano di 5 - 7 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massimali del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,5 volte 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 più giovani è anch'esso clinicamente non rilevante.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 20 o 40 mg di pantoprazolo ai bambini di età tra i 5 e i 16 anni, AUC e C_{max} erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di una singola dose e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini da 2 a 16 anni, non si è rilevata associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso. AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, si sono trovati papillomi a cellule squamose nell'ampolla esofagea dei ratti. 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 a dosi elevate.

Negli studi a 2 anni sui roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni, indotte da pantoprazolo, nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti collaterali a carico delle ghiandole tiroidee.

Negli studi sulla riproduzione animale, sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Le indagini non hanno rivelato alcuna evidenza di fertilità compromessa o effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio fosfato dibasico
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ipromellosa
Carbossimetilamido sodico

Rivestimento:

Acido metacrilico-etilacrato copolimero (1:1)
Trietile citrato
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezione Blister
3 anni

Flaconi in HDPE:

Non aperto: 3 anni
Dopo la prima apertura: 60 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA-alluminio-PVC/alluminio – in confezioni da 7, 14, 15, 28, 30, 50x1, 56, 90, 98, 100 e 120 compresse

Flacone in HDPE e tappo di polipropilene a prova di bambino con scomparto dissecante in confezioni da 28, 50, 56 e 100 (50x2) compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040597092 - 40 mg compresse gastroresistenti 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597104 - 40 mg compresse gastroresistenti 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597116 - 40 mg compresse gastroresistenti 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597128 - 40 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597130 - 40 mg compresse gastroresistenti 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597231 - 40 mg compresse gastroresistenti 50x1 compresse in blister ALU/ALU
040597142 - 40 mg compresse gastroresistenti 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597243 - 40 mg compresse gastroresistenti 90 compresse in blister ALU/ALU
040597155 - 40 mg compresse gastroresistenti 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597167 - 40 mg compresse gastroresistenti 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597294 - 40 mg compresse gastroresistenti 120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
040597181 - 40 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in flacone HDPE
040597193 - 40 mg compresse gastroresistenti 50 compresse in flacone HDPE
040597268 - 40 mg compresse gastroresistenti 100(50x2) compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/01/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO