

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Gastroloc 20 mg compresse gastroresistenti

2. Composizione qualitativa e quantitativa

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

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa gastroresistente contiene 1 µg dell'agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E124) per compressa gastroresistente.

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

3. Forma farmaceutica

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita gialla, ovale.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

- Sintomi da reflusso gastroesofageo
- Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso

Adulti

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Sintomi da reflusso gastroesofageo

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa gastroresistente di Gastroloc 20 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo dei sintomi 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, quando necessario, un trattamento al bisogno con 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui con la somministrazione al bisogno non può essere mantenuto un soddisfacente controllo dei sintomi andrebbe valutato il passaggio ad una terapia continuativa.

Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento con una compressa gastroresistente di Gastroloc 20 mg al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi casi è disponibile Gastroloc 40 mg. Dopo guarigione della recidiva il dosaggio può essere ridotto nuovamente a 20 mg di pantoprazolo.

Adulti

Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS

Il dosaggio raccomandato per somministrazione orale è di una compressa gastroresistente di Gastroloc 20 mg al giorno.

Posologia in particolari gruppi di pazienti

Bambini al di sotto di 12 anni di età

L'uso di Gastroloc 20 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età.

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nelle persone con funzionalità renale compromessa.

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, e devono essere deglutite intere con un po' di acqua 1 ora prima di un pasto.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, gli enzimi epatici devono essere controllati regolarmente durante la terapia con pantoprazolo, specialmente nell'uso a lungo termine. In caso di un aumento degli enzimi epatici si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Terapia combinata

In caso di terapia combinata, si devono osservare i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei rispettivi medicinali.

Co-somministrazione con FANS

L'impiego di Gastroloc 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori 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, es. l'età elevata (>65 anni), l'anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale o per il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

In presenza di sintomi allarmanti

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, la natura maligna deve essere esclusa, in quanto il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato deve essere considerata un'ulteriore indagine.

Co-somministrazione con atazanavir

Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg utilizzando 100 mg di ritonavir. Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Pantoprazolo, come tutti i medicinali che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12.

Trattamento a lungo termine

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

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono 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 possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può 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.

Ipomagnesiemia

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come il pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale 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).

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Ci si può attendere che pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con Gastroloc 20 mg può portare ad un leggero incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

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 Gastroloc 20 mg. La comparsa di LECS in seguito a trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Questo medicinale contiene l'agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E 124) che può provocare reazioni allergiche

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di medicinali la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Medicinali anti-HIV (atazanavir)

La co-somministrazione di atazanavir e di altri medicinali anti-HIV il cui assorbimento è pH-dipendente con inibitori della pompa protonica può portare ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di questi medicinali anti-HIV e può modificare l'efficacia di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione degli inibitori della pompa protonica con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante con fenprocumone o warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalized Ratio (INR) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-marketing. Quindi, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (es. fenprocumone o warfarin), si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/INR

quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Metotrexato

In alcuni pazienti è stato segnalato che l'uso concomitante di metotrexato ad alte dosi (ad es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotrexato. Pertanto in situazioni in cui il metotrexato viene utilizzato ad alte dosi, ad esempio cancro e psoriasi, può essere necessario considerare una sospensione temporanea del pantoprazolo.

Altri studi di interazioni

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via di metabolizzazione è la demetilazione da parte del CYP2C19 e altre vie metaboliche includono l'ossidazione mediante il CYP3A4.

Studi di interazione con medicinali anch'essi metabolizzati attraverso questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate dal CYP1A2 (come caffeina, teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (come metoprololo), CYP2E1 (come etanolo) e non interferisce con l'assorbimento della digossina mediato dalle glicoproteine.

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione somministrando pantoprazolo in concomitanza con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative.

4.6. Fertilità, gravidanza e 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 (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Gastroloc 20 mg non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con Gastroloc 20 mg deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con Gastroloc 20 mg per le madri.

Fertilità

Non vi è stata evidenza di compromissione della fertilità a seguito di somministrazione di pantoprazolo in studi condotti su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Possono manifestarsi reazioni avverse al farmaco quali capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADRs). Le ADRs più comunemente riportate sono diarrea e cefalea, entrambe riscontrabili in circa l'1% dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate con pantoprazolo, disposte secondo la seguente classificazione di frequenza:

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

Per tutte le reazioni avverse rilevate nell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di Reazione Avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

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

Frequenza	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Agranulocitosi	Trombocitopenia; leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni di peso		Iponatriemia, ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Ipocalcemia in associazione con ipomagnesemia; ipokaliemia.
Disturbi	Disturbi del	Depressione (e	Disorientamento	Allucinazioni;

psichiatrici	sonno	tutti gli aggravamenti)	(e tutti gli aggravamenti)	Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di pre-esistenza)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea; Capogiro	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione / visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea; Nausea / vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disturbi addominali			
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		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 paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di alterazioni elettrolitiche

Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, fatica e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

E' stata ben tollerata l'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in 2 minuti.

Poiché pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non possono essere fatte specifiche raccomandazioni terapeutiche, tranne che per un trattamento sintomatico e di supporto.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'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 sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata.

Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo

proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la 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 sia endovenosa.

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il normale limite superiore. Durante il trattamento a lungo termine, nella maggioranza dei casi i livelli di gastrina 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, cellule enterocromaffinosimili) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi finora eseguiti, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base dei risultati degli studi nell'animale non si può escludere completamente un'influenza sui parametri endocrini della tiroide di un trattamento con pantoprazolo a lungo termine superiore ad un anno.

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. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 1-1,5 µg/ml vengono raggiunte in media 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, la cinetica plasmatica di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta della compressa 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.

Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato, l'altra via metabolica include l'ossidazione mediante il CYP3A4. L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco.

A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

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 desmetilpantoprazolo che è coniugato con solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più prolungata di quella di pantoprazolo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza di funzionalità dell'enzima CYP2C19 e sono chiamati lenti metabolizzatori. In questi individui è probabile che il metabolismo del pantoprazolo sia catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo una singola somministrazione di pantoprazolo 40 mg, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stata di circa 6 volte più elevata nei lenti metabolizzatori che nei soggetti che hanno un enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche era aumentato di circa il 60%. Queste evidenze non hanno implicazioni sulla posologia di pantoprazolo.

Non è raccomandata una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta funzionalità renale (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 prolungata (2-3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child) i valori dell'emivita aumentino fino a 3-6 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore pari a 3-5, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,3 rispetto a quella dei soggetti sani.

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.

Bambini

Dopo la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 - 16 anni d'età AUC e C_{max} erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 - 16 anni non si è rilevata alcuna 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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore 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 e permette di concludere che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico con dosi elevate.

Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina e fu attribuito 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 pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti dannosi a carico delle ghiandole tiroidee.

In studi di riproduzione nell'animale, sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Calcio stearato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Idrossipropilcellulosa (tipo EXF)

Sodio carbonato anidro

Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol 400

Acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1)

Polisorbato 80

Ponceau 4R lacca di alluminio (E124)

Giallo chinolina lacca di alluminio (E104)

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

Trietile citrato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6 mesi dopo prima apertura del contenitore in HDPE

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento in blister in Al/OPA/Al/PVC: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1, 140.

Contenitore per compresse in HDPE con tappo a vite in polipropilene dotato di inserto dessiccante: 14, 28, 98, 100, 250, 500.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.P.A. - Via Zambelletti snc - 20021 Baranzate (MI)

8. Numero di autorizzazione dell'immissione in commercio

20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n. 038253011
20 mg compresse gastroresistenti, 10 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253023
20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253035
20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253047
20 mg compresse gastroresistenti, 20 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253050
20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253062
20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253074
20 mg compresse gastroresistenti, 50 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253086
20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253098
20 mg compresse gastroresistenti, 56x1 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253100
20 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253112
20 mg compresse gastroresistenti, 84 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253124
20 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253136
20 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253148
20 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253151
20 mg compresse gastroresistenti, 100x1 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253163
20 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253175
20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253187
20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253199
20 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253201
20 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253213
20 mg compresse gastroresistenti, 250 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253225
20 mg compresse gastroresistenti, 500 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253237

9. Data della prima autorizzazione / Rinnovo dell'autorizzazione

Luglio 2009

10. Data di revisione del testo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Gastroloc 40 mg compresse gastroresistenti

2. Composizione qualitativa e quantitativa

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

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa gastroresistente contiene 2 µg dell'agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E124) per compressa gastroresistente.

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

3. Forma farmaceutica

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita gialla, ovale.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

- Esofagite da reflusso.

Adulti

- Eradicazione di *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinazione con un'appropriata terapia antibiotica in pazienti con ulcere associate a *H. pylori*.
- Ulcera gastrica e duodenale.
- Sindrome di Zollinger-Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Esofagite da reflusso

Una compressa di Gastroloc 40 mg al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di Gastroloc 40 mg al giorno) specialmente quando non si è ottenuta risposta ad altro trattamento.

Per il trattamento dell'esofagite da reflusso è normalmente richiesto un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la guarigione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

Adulti

Eradicazione di *H. pylori* in combinazione con due antibiotici appropriati

Nei pazienti positivi per *H. pylori* affetti da ulcera gastrica e duodenale, l'eradicazione del batterio deve essere effettuata con una terapia combinata. Relativamente alla resistenza batterica ed all'uso appropriato ed alla prescrizione di agenti antibatterici bisogna tenere in considerazione le linee guida locali ufficiali (es. raccomandazioni nazionali). In funzione del tipo di resistenza, si raccomanda l'adozione dei seguenti schemi di terapia per l'eradicazione di *H. pylori*:

- a) Gastroloc 40 mg una compressa due volte al dì
+ amoxicillina 1000 mg due volte al dì
+ claritromicina 500 mg due volte al dì

- b) Gastroloc 40 mg una compressa due volte al dì
+ metronidazolo 400 - 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al dì
+ claritromicina 250 - 500 mg due volte al dì

- c) Gastroloc 40 mg una compressa due volte al dì
+ amoxicillina 1000 mg due volte al dì
+ metronidazolo 400 - 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al dì

Durante la terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di Gastroloc 40 mg deve essere assunta 1 ora prima del pasto serale. La terapia combinata va generalmente effettuata per 7 giorni e può essere prolungata per ulteriori 7 giorni fino ad una durata totale di due settimane. Se, per assicurare la cicatrizzazione dell'ulcera, è indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo, si deve adottare la dose raccomandata per il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale.

Se non è proponibile la terapia combinata, ad es. se il paziente è negativo per *H. pylori*, si applichino le seguenti linee guida per la monoterapia con Gastroloc 40 mg:

Trattamento dell'ulcera gastrica

Una compressa di Gastroloc 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Gastroloc 40 mg al giorno) in special modo quando non si sia ottenuta risposta ad altro trattamento. Per il trattamento dell'ulcera gastrica è normalmente richiesto un periodo di 4 settimane.

Se questo non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

Trattamento dell'ulcera duodenale

Una compressa di Gastroloc 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Gastroloc 40 mg al giorno) in special modo quando non si sia ottenuta risposta ad altro trattamento. La cicatrizzazione dell'ulcera duodenale si ottiene generalmente entro 2 settimane. Se un periodo di 2 settimane non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene nella quasi totalità dei casi dopo ulteriori 2 settimane di terapia.

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

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e degli altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di Gastroloc 40 mg). In seguito, la dose può essere aumentata o ridotta secondo necessità sulla base di valutazioni strumentali della

secrezione acida individuale. Con dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere. E' possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg di pantoprazolo ma 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 degli altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida non ha restrizioni e deve essere adattata secondo le necessità cliniche.

Posologia in particolari gruppi di pazienti

Bambini al di sotto di 12 anni di età

L'uso di Gastroloc 40 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età.

Insufficienza epatica

Non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (1 compressa da 20 mg di pantoprazolo) nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa. Gastroloc 40 mg non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a severa poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Gastroloc 40 mg nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Gastroloc 40 mg non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con insufficienza renale poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Gastroloc 40 mg nel trattamento combinato di questi pazienti.

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, e devono essere deglutite intere con un po' di acqua 1 ora prima di un pasto.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di Gastroloc 40 mg elencati al paragrafo 6.1 o dei prodotti in combinazione.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, gli enzimi epatici devono essere controllati regolarmente durante la terapia con pantoprazolo, specialmente nell'uso a lungo termine. In caso di un aumento degli enzimi epatici si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Terapia combinata

In caso di terapia combinata, deve essere osservato quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi medicinali.

In presenza di sintomi allarmanti

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, la natura maligna deve essere esclusa, in quanto il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato deve essere considerata un'ulteriore indagine.

Co-somministrazione con atazanavir

Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg utilizzando 100 mg di ritonavir. Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Nei pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison ed altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione acida che richiedono un trattamento a lungo termine, pantoprazolo, come tutti i medicinali inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12.

Trattamento a lungo termine

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

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono 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 possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può 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.

Ipomagnesiemia

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come il pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale 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).

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Ci si può attendere che pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con Gastroloc 40 mg può portare ad un leggero incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

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 Gastroloc 40 mg. La comparsa di LECS in seguito a trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Questo medicinale contiene l'agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E 124), che può provocare reazioni allergiche

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di medicinali la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Medicinali anti-HIV (atazanavir)

La co-somministrazione di atazanavir e di altri medicinali anti-HIV il cui assorbimento è pH-dipendente con inibitori della pompa protonica può portare ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di questi medicinali anti-HIV e può modificare l'efficacia di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione degli inibitori della pompa protonica con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante con fenprocumone o warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalized Ratio (INR) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-marketing. Quindi, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (es. fenprocumone o warfarin), si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Metotrexato

In alcuni pazienti è stato segnalato che l'uso concomitante di metotrexato ad alte dosi (ad es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotrexato. Pertanto in situazioni in cui il metotrexato viene utilizzato ad alte dosi, ad esempio cancro e psoriasi, può essere necessario considerare una sospensione temporanea del pantoprazolo.

Altri studi di interazioni

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via di metabolizzazione è la demetilazione da parte del CYP2C19 e altre vie metaboliche includono l'ossidazione mediante il CYP3A4.

Studi di interazione con medicinali anch'essi metabolizzati attraverso questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate dal CYP1A2 (come caffeina, teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (come metoprololo), CYP2E1 (come etanolo) e non interferisce con l'assorbimento della digossina mediato dalle glicoproteine.

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione somministrando pantoprazolo in concomitanza con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative.

4.6. Fertilità, gravidanza e 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 (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Gastroloc 40 mg non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con Gastroloc 40 mg deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con Gastroloc 40 mg per le madri.

Fertilità

Non vi è stata evidenza di compromissione della fertilità a seguito di somministrazione di pantoprazolo in studi condotti su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Possono manifestarsi reazioni avverse al farmaco quali capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADRs). Le ADRs più comunemente riportate sono diarrea e cefalea, entrambe riscontrabili in circa l'1% dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate con pantoprazolo, disposte secondo la seguente classificazione di frequenza:

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

Per tutte le reazioni avverse rilevate nell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di Reazione Avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

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

Frequenza	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Agranulocitosi	Trombocitopenia; leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni di peso		Iponatriemia, ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia; 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 pre-esistenza)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea; Capogiro	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione / visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea; Nausea / vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disturbi addominali			
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		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 paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di alterazioni elettrolitiche
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza

				renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, fatica e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

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 : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

E' stata ben tollerata l'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in 2 minuti.

Poiché pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non possono essere fatte specifiche raccomandazioni terapeutiche, tranne che per un trattamento sintomatico e di supporto.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'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 sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata.

Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la 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 sia endovenosa.

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il normale limite superiore. Durante il trattamento a lungo termine, nella maggioranza dei casi i livelli di gastrina 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, cellule enterocromaffinosimili) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi finora eseguiti, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base dei risultati degli studi nell'animale non si può escludere completamente un'influenza sui parametri endocrini della tiroide di un trattamento con pantoprazolo a lungo termine superiore ad un anno.

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. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 2-3 µg/ml vengono raggiunte in media 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, la cinetica plasmatica di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta della compressa 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.

Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato, l'altra via metabolica include l'ossidazione mediante il CYP3A4. L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco.

A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

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 desmetilpantoprazolo che è coniugato con solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più prolungata di quella di pantoprazolo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza di funzionalità dell'enzima CYP2C19 e sono chiamati lenti metabolizzatori. In questi individui è probabile che il

metabolismo del pantoprazolo sia catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo una singola somministrazione di pantoprazolo 40 mg, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stata di circa 6 volte più elevata nei lenti metabolizzatori che nei soggetti che hanno un enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche era aumentato di circa il 60%. Queste evidenze non hanno implicazioni sulla posologia di pantoprazolo.

Non è raccomandata una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta funzionalità renale (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 prolungata (2-3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child) i valori dell'emivita aumentino fino a 7-9 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore pari a 5-7, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,5 rispetto a quella dei soggetti sani.

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

Bambini

Dopo la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 – 16 anni d'età AUC e Cmax erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 – 16 anni non si è rilevata alcuna 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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore 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 e permette di concludere che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico con dosi elevate.

Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina e fu attribuito 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 pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti dannosi a carico delle ghiandole tiroidee.

In studi di riproduzione nell'animale, sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Calcio stearato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Idrossipropilcellulosa (tipo EXF)

Sodio carbonato anidro

Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol 400

Acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1)

Polisorbato 80

Ponceau 4R lacca di alluminio (E124)

Giallo chinolina lacca di alluminio (E104)

Sodio laurilsolfato

Titanio diossido (E171)

Trietile citrato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6 mesi dopo prima apertura del contenitore in HDPE

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento in blister in Al/OPA/Al/PVC: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1, 140.

Contenitore per compresse in HDPE con tappo a vite in polipropilene dotato di inserto desiccante: 14, 28, 98, 100, 250, 500.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.P.A. - Via Zambeletti snc - 20021 Baranzate (MI)

8. Numero di autorizzazione dell'immissione in commercio

40 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253249
40 mg compresse gastroresistenti, 10 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253252
40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253264
40 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253276
40 mg compresse gastroresistenti, 20 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253288
40 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253290
40 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253302
40 mg compresse gastroresistenti, 50 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253314
40 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253326
40 mg compresse gastroresistenti, 56x1 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253338
40 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253340
40 mg compresse gastroresistenti, 84 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253353
40 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253365
40 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253377
40 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253389
40 mg compresse gastroresistenti, 100x1 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253391
40 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc	AIC n.038253403
40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253415
40 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253427
40 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253439
40 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253441
40 mg compresse gastroresistenti, 250 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253454
40 mg compresse gastroresistenti, 500 compresse in contenitore HDPE	AIC n.038253466

9. Data della prima autorizzazione / Rinnovo dell'autorizzazione

Luglio 2009

10. Data di revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco