

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Sandoz 20 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa gastroresistente contiene 1 microgrammo di agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E124).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita gialla, ovale, approssimativamente 8.9 x 4.6 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Sandoz è indicato negli adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età per:

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

Pantoprazolo Sandoz è indicato negli adulti per:

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Posologia**

##### Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

##### *Reflusso gastroesofageo sintomatico*

La dose orale raccomandata è una compressa da 20 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno. Il sollievo dai sintomi si ottiene generalmente entro 2-4 settimane. Se ciò non fosse sufficiente, il sollievo dei sintomi verrà di norma raggiunta entro ulteriori 4 settimane.

Una volta raggiunto il sollievo dei sintomi, la ricomparsa dei sintomi può essere controllata se necessario, con un regime di 20 mg una volta al giorno, prendendo una compressa al bisogno. Si può prendere in considerazione un passaggio alla terapia continua qualora non fosse possibile mantenere un controllo soddisfacente dei sintomi con il trattamento al bisogno.

##### *Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive nell'esofagite da reflusso*

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento di una compressa da 20 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno, dose che può essere aumentata a 40 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno in caso di recidiva. Per questi casi è disponibile Pantoprazolo Sandoz 40 mg compresse. Dopo la guarigione della recidiva, la dose può essere nuovamente ridotta a una compressa da 20 mg di Pantoprazolo Sandoz.

##### Adulti

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

La dose orale raccomandata è di una compressa da 20 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno.

*Compromissione della funzionalità epatica.*

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non si deve superare la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (vedere paragrafo 4.4).

*Compromissione della funzionalità renale*

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere sezione 5.2).

*Anziani*

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere sezione 5.2).

*Popolazione pediatrica*

Pantoprazolo Sandoz 20 mg non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, a causa della scarsità di dati relativi alla sua sicurezza ed efficacia in questa fascia d'età.

Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti benzimidazolici o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica gli enzimi epatici devono essere monitorati durante la terapia, in particolare per l'uso a lungo termine. Nel caso di un aumento degli enzimi epatici il trattamento deve essere sospeso (vedere il paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

L'uso di Pantoprazolo Sandoz 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato ai pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS e che presentano un aumentato rischio di complicanze gastrointestinali. La valutazione dell'aumento del rischio deve essere effettuata in base alla presenza di fattori di rischio individuali, quali età elevata (>65 anni), anamnesi di ulcera gastrica o duodenale o sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

Malignità gastrica

La risposta sintomatica a pantoprazolo può mascherare i sintomi di malignità gastrica e può ritardare la diagnosi. In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando è presente o si sospetta ulcera gastrica, deve essere esclusa la malignità.

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato, deve essere considerata l'opportunità di effettuare ulteriori analisi.

Co-somministrazione con inibitori delle HIV proteasi

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori della HIV proteasi per i quali l'assorbimento dipende dal pH intragastrico, quali atazanavir, per la significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5)

### Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Pantoprazolo, come tutti i medicinali acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nei pazienti con scorte ridotte o con fattori di rischio che riducono l'assorbimento della vitamina B12 nel trattamento a lungo termine o quando si osservano i relativi sintomi clinici.

### Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, particolarmente nei trattamenti di durata superiore a 1 anno, sottoporre i pazienti a regolari controlli.

### Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con Pantoprazolo Sandoz può provocare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

Come per tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), è lecito prevedere che anche pantoprazolo possa aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore.

### 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 includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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).

### Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosi elevate 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 Sandoz. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

### Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Pantoprazolo Sandoz 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.

Questo medicinale contiene l'agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E124) che può provocare reazioni allergiche.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH dipendente

A causa dell'inibizione intensa e di lunga durata della secrezione di acido gastrico, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali dove il pH gastrico è una determinante importante per la biodisponibilità orale, per esempio alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

### Inibitori delle HIV proteasi

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori delle HIV proteasi per i quali l'assorbimento è dipendente dall'acidità del pH intragastrico quali atazanavir a causa di una riduzione della biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la co-somministrazione degli inibitori della HIV proteasi con inibitori della pompa protonica è giudicata inevitabile, si raccomanda un attento monitoraggio clinico (per esempio la carica virale). Non si deve superare la dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. Il dosaggio degli inibitori della HIV proteasi devono essere aggiustati.

### Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

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

### Metotrexato

In alcuni pazienti è stato riportato un aumento dei livelli di metotrexato in seguito all'utilizzo concomitante di metotrexato ad elevati dosaggi (per es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica. Pertanto nelle situazioni in cui il metotrexato è utilizzato ad elevati dosaggi, come per es. cancro e psoriasi, è necessario considerare una sospensione temporanea del trattamento con pantoprazolo.

### Altri studi di interazione

Pantoprazolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 e altre vie metaboliche comprendono l'ossidazione da parte del CYP3A4.

Studi di interazione con medicinali egualmente metabolizzati tramite queste vie, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno evidenziato interazioni clinicamente significative.

Un'interazione di pantoprazolo con altri medicinali o sostanze che sono metabolizzate usando lo stesso sistema enzimatico, non può essere esclusa.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo dei principi attivi metabolizzati dal CYP1A2 (come caffeina, teofillina), dal CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), dal CYP2D6 (come metoprololo), dal CYP2E1 (come etanolo) né interferisce con l'assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non si sono verificate interazioni con antiacidi somministrati in concomitanza.

Sono stati effettuati studi di interazione anche somministrando pantoprazolo in concomitanza con i relativi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non è stata identificata alcuna interazione clinicamente rilevante.

### *Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19*

Inibitori del CYP2C19 quali la fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Una riduzione della dose deve essere considerata per i pazienti in trattamento a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo o per quelli con insufficienza epatica.

Gli induttori enzimatici del CYP2C19 e CYP3A4 quali la rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre la concentrazione plasmatica degli inibitori di pompa protonica che sono metabolizzati con questi sistemi enzimatici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 gravidanze) indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale/neonatale di pantoprazolo.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Pantoprazolo Sandoz durante la gravidanza.

##### Allattamento al seno

Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte umano, ma l'escrezione nel latte umano è stata riportata. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Quindi una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Pantoprazolo Sandoz deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Pantoprazolo Sandoz per la donna.

##### Fertilità

In studi sugli animali non c'è stata un'evidenza riguardo la 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 Sandoz non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare di macchinari.

Possono verificarsi reazioni avverse da farmaco, come capogiri e disturbi della vista (vedere il paragrafo 4.8). In questo caso i pazienti non devono guidare veicoli né usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Si può prevedere che il 5% circa dei pazienti manifesti reazioni avverse da farmaco (ADR). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono diarrea e cefalea, entrambe verificatesi nell'1% circa dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse riportate con pantoprazolo, suddivise in base alla seguente classificazione della frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per tutte le reazioni avverse segnalate dall'esperienza post-marketing non è possibile stimare la frequenza, motivo per cui sono elencate con frequenza "non nota".

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (compresi reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia e aumenti dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); alterazioni del peso		Iponatremia Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4) Ipopotassiemia in associazione con ipomagnesemia; Ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le relative aggravanti)	Disorientamento (e tutte le relative aggravanti)	Allucinazioni; confusione (specialmente nei pazienti predisposti, oltre a peggioramento di questi sintomi nel caso di pre-esistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; capogiri	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista/offuscamento della vista		
Patologie gastrointestinali	polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; distensione e gonfiore addominale; costipazione; bocca secca; dolore e fastidio addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare; ittero; insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea/esantema/eruzione; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; sindrome di

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>					
					Lyell; eritema multiforme; fotosensibilità Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di disturbi elettrolitici
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, affaticamento 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'uomo non sono noti sintomi di sovradosaggio.

Esposizioni sistemiche con dosi fino a 240 mg somministrate per via endovenosa nell'arco di 2 minuti sono state ben tollerate.

Poiché pantoprazolo si lega in modo esteso alle proteine, non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, applicare le consuete norme della terapia per l'intossicazione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per disturbi correlati con acidità gastrica. Inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02BC02

#### Meccanismo d'azione

Pantoprazolo è un benzimidazolo sostituito che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco attraverso un'azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasi, cioè la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la liberazione dai sintomi è raggiunta in 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e con gli inibitori del recettore  $H_2$ , il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità dello stomaco aumentando così la gastrina in proporzione alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare la sostanza può influire sulla secrezione dell'acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione indotta da altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto per via sia orale sia endovenosa.

#### Effetti farmacodinamici

Con il trattamento con pantoprazolo i valori di gastrina a digiuno aumentano. Nell'uso a breve termine, essi non eccedono nella maggior parte dei casi il limite superiore della norma. Nel corso del trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi, i livelli di gastrina si raddoppiano. Tuttavia tale aumento è eccessivo solo in casi isolati. Come conseguenza, un aumento lieve-moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco è osservato in una minoranza di casi nel corso del trattamento a lungo termine (iperplasia da semplice a adenomatoide). Tuttavia, in accordo agli studi finora condotti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici osservata negli esperimenti sugli animali (vedere paragrafo 5.3) non è stata riscontrata nell'uomo.

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.

Sulla base dei risultati degli studi condotti sugli animali, non può essere completamente escluso un effetto sui parametri endocrini della tiroide di un trattamento a lungo termine, superiore a un anno, con pantoprazolo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche di picco si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le massime concentrazioni sieriche (circa 1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ ) si ottengono in media 2-2,5 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 dose tra 10 e 80 mg, le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta nel caso delle compresse è di 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 viene 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 da parte del CYP2C19 con conseguente coniugazione con solfato; l'altra via metabolica comprende l'ossidazione da parte del CYP3A4.

### Eliminazione

L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Sono stati osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame di pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non corrisponde alla durata dell'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (80% circa) dei metaboliti di pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il demetilpantoprazolo, sotto forma di sulfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più lunga di quella di pantoprazolo.

### Popolazioni speciali

#### Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea manca di un enzima CYP2C19 funzionale e i soggetti vengono chiamati metabolizzatori scarsi. In questi individui il metabolismo di pantoprazolo è probabilmente catalizzato in prevalenza dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di pantoprazolo, l'AUC media è stata circa 6 volte superiore negli scarsi metabolizzatori rispetto ai soggetti che hanno un enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estesi). Le concentrazioni plasmatiche di picco sono state aumentate di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno alcuna implicazione per quanto riguarda la posologia di pantoprazolo.

#### Insufficienza renale

Nessuna riduzione della dose è raccomandata quando pantoprazolo viene somministrato a pazienti con funzionalità renale compromessa (compresi i pazienti in dialisi). Come è stato osservato nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve. Sebbene il principale metabolita abbia una emivita più lunga (2-3 h), l'escrezione è tuttavia rapida e pertanto non si verifica accumulo.

#### Insufficienza epatica

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child-Pugh) i valori dell'emivita siano aumentati tra 3 e 6 h e i valori di AUC siano aumentati di un fattore pari a 3-5, la  $C_{max}$  è aumentata solo leggermente di un fattore pari a 1,3 rispetto ai soggetti sani.

#### Anziani

Inoltre, un leggero aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  nei volontari anziani rispetto ai più giovani non è clinicamente rilevante.

#### Popolazione pediatrica

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 20 o di 40 mg di pantoprazolo a bambini/adolescenti di età compresa tra 5 e 16 anni l'AUC e la  $C_{max}$  sono rimaste nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di una singola dose per via endovenosa di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini dai 2 ai 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano coerenti con i dati rilevati negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nei ratti sono state rivenute neoplasie neuroendocrine. Inoltre, in uno studio sono stati identificati papillomi a cellule squamose nella parte anteriore dello stomaco dei ratti. Il meccanismo che porta alla formazione di carcinoidi gastrici a opera dei sostituti benzimidazoli è stato accuratamente studiato e ha permesso di concludere che si tratta di una reazione secondaria al massiccio aumento dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto durante il trattamento cronico ad alto dosaggio. Negli studi a 2 anni nei roditori è stato osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina, che è stato interpretato come dovuto all'elevato tasso di metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

Nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg) è stato osservato un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide. L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle alterazioni indotte da pantoprazolo nella scomposizione di tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da prevedersi effetti indesiderati a carico delle ghiandole tiroidee.

Negli studi sugli animali sono stati osservati segni di leggera fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Le indagini non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni.

La penetrazione del farmaco nella placenta è stata studiata nel ratto ed il suo livello aumenta con l'avanzare della gravidanza. Ne risulta un' aumentata concentrazione di pantoprazolo nel feto poco prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Calcio stearato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone (tipo A)

Idrossipropilcellulosa (tipo EXF)

Sodio carbonato anidro

Silice colloidale anidra

#### *Rivestimento*

Ipromellosa

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol 400

Copolimero dell'acido metacrilico-etil acrilato (1:1)

Polisorbato 80

Ponceau 4R lacca di alluminio (E124)

Giallo chinolina lacca di alluminio (E104)

Sodio lauril solfato

Titanio diossido (E171)

Trietilcitrate.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

6 mesi dopo prima apertura del flacone HDPE.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede speciali condizioni 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 compresse.*

*Contenitore per compresse in HDPE con tappo a vite in polipropilene dotato di inserto dessiccante: 14, 28, 56, 98, 100, 250, 500 compresse.*

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

## 8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg compresse gastroresistenti 7 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139010

20 mg compresse gastroresistenti 10 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139022

20 mg compresse gastroresistenti 14 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139034

20 mg compresse gastroresistenti 15 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139046

20 mg compresse gastroresistenti 20 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139059

20 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139061

20 mg compresse gastroresistenti 30 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139073

20 mg compresse gastroresistenti 50 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139085

20 mg compresse gastroresistenti 56 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139097

20 mg compresse gastroresistenti 56X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139109

20 mg compresse gastroresistenti 60 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139111

20 mg compresse gastroresistenti 84 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139123

20 mg compresse gastroresistenti 90 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139135

20 mg compresse gastroresistenti 98 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139147

20 mg compresse gastroresistenti 100 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139150

20 mg compresse gastroresistenti 100X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139162

20 mg compresse gastroresistenti 140 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139174

20 mg compresse gastroresistenti 14 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139186

20 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139198

20 mg compresse gastroresistenti 56 compresse in HDPE

AIC n. 038139477

20 mg compresse gastroresistenti 98 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139200

20 mg compresse gastroresistenti 100 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139212

20 mg compresse gastroresistenti 250 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139224

20 mg compresse gastroresistenti 500 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139236

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 08/07/2009

Data dell'ultimo rinnovo: 14/12/2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Sandoz 40 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa gastroresistente contiene 2 microgrammi di agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E124).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Compressa rivestita gialla, ovale, approssimativamente 11.7 x 6.0 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Sandoz è indicato negli adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età per:

- esofagite da reflusso

Pantoprazolo Sandoz è indicato negli adulti per:

- Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinazione con appropriata terapia antibiotica in pazienti con *H. pylori* associato a ulcere
- Ulcere gastriche e duodenali
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni che producono troppo acido nello stomaco

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

##### *Esofagite da reflusso*

Una compressa da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno. In singoli casi, la dose può essere raddoppiata (fino a due compresse da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno), in particolare in assenza di risposta ad altri trattamenti. Un periodo di trattamento di 4 settimane è generalmente richiesto per il trattamento dell'esofagite da reflusso. Se ciò non fosse sufficiente, il sollievo dei sintomi verrà di norma raggiunto entro ulteriori 4 settimane.

##### Adulti

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

Nei pazienti *H. pylori* positivi con ulcere gastriche e duodenali, l'eradicazione del batterio deve essere eseguita attraverso una terapia combinata. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali locali (ad

esempio raccomandazioni nazionali) relative alla resistenza batterica e l'uso appropriato e la prescrizione degli agenti antibatterici. A seconda del modello della resistenza, le seguenti combinazioni possono essere raccomandate per l'eradicazione di *H. pylori*:

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

Nella terapia di combinazione per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz deve essere presa 1 ora prima di cena. La terapia di combinazione è implementata per 7 giorni in generale e può essere prolungata per altri 7 giorni per una durata complessiva di due settimane. Se, per garantire la guarigione delle ulcere, è indicato l'ulteriore trattamento con pantoprazolo, si devono considerare le raccomandazioni di dose per le ulcere duodenali e gastriche.

Se la terapia di combinazione non è un'opzione, ad esempio se il paziente è risultato negativo per *H. pylori*, le linee guida si applicano per le seguenti dosi di Pantoprazolo Sandoz 40 mg in monoterapia:

#### Trattamento dell'ulcera gastrica

Una compressa da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno. In singoli casi la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno), in particolare quando non vi è stata alcuna risposta ad altri trattamenti. Un periodo di 4 settimane è di solito necessario per il trattamento delle ulcere gastriche. Se questo non è sufficiente, la guarigione verrà solitamente raggiunta entro 4 settimane.

#### Trattamento dell'ulcera duodenale

Una compressa da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno.

In singoli casi la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz al giorno) soprattutto quando non vi è stata alcuna risposta al trattamento. Un'ulcera duodenale guarisce in genere entro 2 settimane. Se un periodo di 2 settimane di trattamento non è sufficiente, la guarigione verrà raggiunta nella maggior parte dei casi entro ulteriori 2 settimane.

#### Sindrome di Zollinger-Ellison ed altri disturbi che comportano ipersecrezione patologica

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e di altri disturbi che comportano ipersecrezione patologica, i pazienti possono iniziare con una dose giornaliera di 80 mg (2 compresse da 40 mg di Pantoprazolo Sandoz).

Quindi la dose può essere aumentata o ridotta in base alle determinazioni della secrezione acida. Dosi superiori a 80 mg al giorno devono essere suddivise in due somministrazioni giornaliere. È possibile aumentare temporaneamente la dose al di sopra di 160 mg, tuttavia non più a lungo del necessario per raggiungere un adeguato controllo della secrezione acida.

La durata del trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison ed altre condizioni di ipersecrezione patologiche non è limitata e deve essere adattata in base alle esigenze cliniche.

#### Compromissione della funzionalità epatica

Una dose giornaliera di 20 mg (1 compressa da 20 mg) non deve essere superata in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Pantoprazolo Sandoz 40 mg non deve essere utilizzato in associazione al trattamento per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave in quanto attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo Sandoz 40 mg in trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

### *Compromissione della funzionalità renale*

Non è necessario un aggiustamento di dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Pantoprazolo Sandoz 40 mg non deve essere utilizzato in combinazione al trattamento dell'eradicazione dell'*H. pylori* in pazienti con compromissione della funzionalità renale poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e sicurezza di Pantoprazolo Sandoz 40 mg in trattamento combinato per questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti anziani (vedere sezione 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Pantoprazolo Sandoz non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, a causa della scarsità di dati relativi alla sua sicurezza ed efficacia in questa fascia d'età (vedere sezione 5.2).

### Modo di somministrazione

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

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti dei benzimidazolici, o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica gli enzimi epatici devono essere monitorati durante la terapia, in particolare per l'uso a lungo termine. Nel caso di un aumento degli enzimi epatici il trattamento deve essere sospeso (vedere il paragrafo 4.2).

### Terapia combinata

In caso di terapia combinata si deve tenere conto di quanto riportato nei riassunti delle caratteristiche dei relativi prodotti.

### Malignità gastrica

La risposta sintomatica a pantoprazolo può mascherare i sintomi di malignità gastrica e può ritardare la diagnosi. In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando è presente o si sospetta ulcera gastrica, deve essere esclusa la malignità.

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato, deve essere considerata l'opportunità di effettuare ulteriori analisi.

### Co-somministrazione con inibitori delle HIV proteasi

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori della HIV proteasi per i quali l'assorbimento dipende dal pH intragastrico, quali atazanavir, per la significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5)

### Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Nei pazienti con sindrome Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione che necessitano di trattamento a lungo termine, Pantoprazolo, come tutti i medicinali acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nei pazienti con scorte ridotte o con fattori di rischio che riducono l'assorbimento della vitamina B12 nel trattamento a lungo termine o quando si osservano i relativi sintomi clinici.

### Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, soprattutto quando si supera un anno di trattamento, i pazienti devono essere regolarmente monitorati.

### Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con Pantoprazolo Sandoz può provocare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

Come per tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), è lecito prevedere che anche pantoprazolo possa aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore.

### 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 includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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).

### Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosi elevate 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 Sandoz. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

### Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Pantoprazolo Sandoz 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.

Questo medicinale contiene l'agente colorante Ponceau 4R lacca di alluminio (E124), che può provocare reazioni allergiche.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH dipendente

A causa dell'inibizione intensa e di lunga durata della secrezione di acido gastrico, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali dove il pH gastrico è una determinante importante per la biodisponibilità orale, per esempio alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

### Inibitori delle HIV proteasi

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori delle HIV proteasi per i quali l'assorbimento è dipendente dall'acidità del pH intragastrico quali atazanavir a causa di una riduzione della biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la co-somministrazione degli inibitori della HIV proteasi con inibitori della pompa protonica è giudicata inevitabile, si raccomanda un attento monitoraggio clinico (per esempio la carica virale). Non si deve superare la dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. Il dosaggio degli inibitori della HIV proteasi devono essere aggiustati.

### Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

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

### Metotrexato

In alcuni pazienti è stato segnalato un aumento dei livelli di metotrexato in seguito all'utilizzo concomitante di metotrexato ad elevati dosaggi (per es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica. Pertanto nelle situazioni in cui il metotrexato è utilizzato ad elevati dosaggi, come per es. cancro e psoriasi, è necessario considerare una sospensione temporanea del trattamento con pantoprazolo.

### Altri studi di interazione

Pantoprazolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 e altre vie metaboliche comprendono l'ossidazione da parte del CYP3A4.

Studi di interazione con medicinali egualmente metabolizzati tramite queste vie, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno evidenziato interazioni clinicamente significative.

Un'interazione di pantoprazolo con altri medicinali o sostanze che sono metabolizzate usando lo stesso sistema enzimatico, non può essere esclusa.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo dei principi attivi metabolizzati dal CYP1A2 (come caffeina, teofillina), dal CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), dal CYP2D6 (come metoprololo), dal CYP2E1 (come etanolo) né interferisce con l'assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non si sono verificate interazioni con antiacidi somministrati in concomitanza.

Sono stati effettuati studi di interazione anche somministrando pantoprazolo in concomitanza con i relativi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non è stata identificata alcuna interazione clinicamente rilevante.

### *Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19*

Inibitori del CYP2C19 quali la fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Una riduzione della dose deve essere considerata per i pazienti in trattamento a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo o per quelli con insufficienza epatica.

Gli induttori enzimatici del CYP2C19 e CYP3A4 quali la rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre la concentrazione plasmatica degli inibitori di pompa protonica che sono metabolizzati con questi sistemi enzimatici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 gravidanze) indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale/neonatale di Pantoprazolo Sandoz.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Pantoprazolo Sandoz durante la gravidanza.

### Allattamento al seno

Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte umano, ma l'escrezione nel latte umano è stata riportata. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Quindi una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Pantoprazolo Sandoz deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Pantoprazolo Sandoz per la donna.

### Fertilità

In studi sugli animali non c'è stata un'evidenza riguardo la 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 Sandoz non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare di macchinari.

Possono verificarsi reazioni avverse da farmaco, come capogiri e disturbi della vista (vedere il paragrafo 4.8). In questo caso i pazienti non devono guidare veicoli né usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Si può prevedere che il 5% circa dei pazienti manifesti reazioni avverse da farmaco (ADR). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono diarrea e cefalea, entrambe verificatesi nell'1% circa dei pazienti.

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per tutte le reazioni avverse segnalate dall'esperienza post-marketing non è possibile stimare la frequenza, motivo per cui sono elencate con frequenza "non nota".

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (compresi reazioni anafilattiche e		

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>					
			shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia e aumenti dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); alterazioni del peso		Iponatremia Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4) Ipopotassiemia in associazione con ipomagnesemia; Ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le relative aggravanti)	Disorientamento (e tutte le relative aggravanti)	Allucinazioni; confusione (specialmente nei pazienti predisposti, oltre a peggioramento di questi sintomi nel caso di pre-esistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; capogiri	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista/offuscamento della vista		
Patologie gastrointestinali	polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; distensione e gonfiore addominale; costipazione; bocca secca; dolore e fastidio addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Danno 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

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>					
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; mialgia		paragrafo 4.4). Spasmo muscolare come conseguenza di disturbi elettrolitici
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, affaticamento 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'uomo non sono noti sintomi di sovradosaggio.

Esposizioni sistemiche con dosi fino a 240 mg somministrate per via endovenosa nell'arco di 2 minuti sono state ben tollerate.

Poiché pantoprazolo si lega in modo esteso alle proteine, non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, applicare le consuete norme della terapia per l'intossicazione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per disturbi correlati con acidità gastrica Inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02BC02

#### Meccanismo d'azione

Pantoprazolo è un benzimidazolo sostituito che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco attraverso un'azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasi, cioè la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la liberazione dai sintomi è raggiunta in 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e con gli inibitori del recettore  $H_2$ , il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità dello stomaco aumentando così la gastrina in proporzione alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare la sostanza può influire sulla secrezione dell'acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione indotta da altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto per via sia orale sia endovenosa.

### Effetti farmacodinamici

Con il trattamento con pantoprazolo i valori di gastrina a digiuno aumentano. Nell'uso a breve termine, essi non eccedono nella maggior parte dei casi il limite superiore della norma. Nel corso del trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi, i livelli di gastrina si raddoppiano. Tuttavia tale aumento è eccessivo solo in casi isolati. Come conseguenza, un aumento lieve-moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco è osservato in una minoranza di casi nel corso del trattamento a lungo termine (iperplasia da semplice a adenomatoide). Tuttavia, in accordo agli studi finora condotti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici osservata negli esperimenti sugli animali (vedere paragrafo 5.3) non è stata riscontrata nell'uomo.

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.

Sulla base dei risultati degli studi condotti sugli animali, non può essere completamente escluso un effetto sui parametri endocrini della tiroide di un trattamento a lungo termine, superiore a un anno, con pantoprazolo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche di picco si ottengono già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche (circa 2-3  $\mu\text{g/ml}$ ) si ottengono in media 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 dose tra 10 e 80 mg, le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta nel caso delle compresse è di 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 viene 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 da parte del CYP2C19 con conseguente coniugazione con solfato; l'altra via metabolica comprende l'ossidazione da parte del CYP3A4.

### Eliminazione

L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Sono stati osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame di pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non corrisponde alla durata dell'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (80% circa) dei metaboliti di pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il demetilpantoprazolo, sotto forma di sulfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più lunga di quella di pantoprazolo.

### Popolazioni speciali

#### *Metabolizzatori lenti*

Circa il 3% della popolazione europea manca di un enzima CYP2C19 funzionale e i soggetti vengono chiamati metabolizzatori scarsi. In questi individui il metabolismo di pantoprazolo è probabilmente catalizzato in prevalenza dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di pantoprazolo, l'AUC media è stata circa 6 volte superiore negli scarsi metabolizzatori rispetto ai soggetti che hanno un enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estesi). Le concentrazioni plasmatiche di picco sono stati aumentate di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno alcuna implicazione per quanto riguarda la posologia di pantoprazolo.

#### *Insufficienza renale*

Nessuna riduzione della dose è raccomandata quando pantoprazolo viene somministrato a pazienti con funzionalità renale compromessa (compresi i pazienti in dialisi). Come è stato osservato nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve. Sebbene il principale metabolita abbia una emivita più lunga (2-3 h), l'escrezione è tuttavia rapida e pertanto non si verifica accumulo.

#### *Insufficienza epatica*

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child-Pugh) i valori dell'emivita siano aumentati tra 7 e 9 h e i valori di AUC siano aumentati di un fattore pari a 5-7, la  $C_{max}$  è aumentata solo leggermente di un fattore pari a 1,5 rispetto ai soggetti sani.

#### *Anziani*

Inoltre, un leggero aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  nei volontari anziani rispetto ai più giovani non è clinicamente rilevante.

#### *Popolazione pediatrica*

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 20 o di 40 mg di pantoprazolo a bambini/adolescenti di età compresa tra 5 e 16 anni l'AUC e la  $C_{max}$  sono rimaste nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di una singola dose per via endovenosa di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini dai 2 ai 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano coerenti con i dati rilevati negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nei ratti sono state rinvenute neoplasie neuroendocrine. Inoltre, in uno studio sono stati identificati papillomi a cellule squamose nella parte anteriore dello stomaco dei ratti. Il meccanismo che porta alla formazione di carcinoidi gastrici a opera dei sostituti benzimidazoli è stato accuratamente studiato e ha permesso di concludere che si tratta di una reazione secondaria al massiccio aumento dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto durante il trattamento cronico ad alto dosaggio. Negli studi a 2 anni nei roditori è stato osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina, che è stato interpretato come dovuto all'elevato tasso di metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

Nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg) è stato osservato un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide. L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle alterazioni indotte da pantoprazolo nella scomposizione di tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da prevedersi effetti indesiderati a carico delle ghiandole tiroidee.

Negli studi sugli animali sono stati osservati segni di leggera fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Le indagini non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni.

La penetrazione del farmaco nella placenta è stata studiata nel ratto ed il suo livello aumenta con l'avanzare della gravidanza. Ne risulta un'aumentata concentrazione di pantoprazolo nel feto poco prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Calcio stearato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone (tipo A)

Idrossipropilcellulosa (tipo EXF)

Sodio carbonato anidro

Silice colloidale anidra

#### *Rivestimento*

Ipromellosa

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol 400

Copolimero dell'acido metacrilico-etil acrilato (1:1)

Polisorbato 80

Ponceau 4R lacca di alluminio (E124)

Giallo chinolina lacca di alluminio (E104)

Sodio lauril solfato

Titanio diossido (E171)

Trietilcitrate.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

6 mesi dopo prima apertura del flacone HDPE.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede speciali condizioni 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 compresse.*

*Contenitore per compresse in HDPE con tappo a vite in polipropilene dotato di inserto dessiccante: 14, 28, 56, 98, 100, 250, 500 compresse.*

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per l'impiego e la manipolazione**

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**

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

40 mg compresse gastroresistenti 7 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139248

40 mg compresse gastroresistenti 10 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139251

40 mg compresse gastroresistenti 14 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139263

40 mg compresse gastroresistenti 15 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139275

40 mg compresse gastroresistenti 20 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139287

40 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139299

40 mg compresse gastroresistenti 30 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139301

40 mg compresse gastroresistenti 50 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139313

40 mg compresse gastroresistenti 56 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139325

40 mg compresse gastroresistenti 56X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139337 (in base 10)

40 mg compresse gastroresistenti 60 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139349

40 mg compresse gastroresistenti 84 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139352

40 mg compresse gastroresistenti 90 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139364

40 mg compresse gastroresistenti 98 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139376

40 mg compresse gastroresistenti 100 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139388

40 mg compresse gastroresistenti 100X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139390

40 mg compresse gastroresistenti 140 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC  
AIC n. 038139402

40 mg compresse gastroresistenti 14 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 038139414

40 mg compresse gastroresistenti 28 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 038139426

40 mg compresse gastroresistenti 56 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 038139489

40 mg compresse gastroresistenti 98 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 038139438

40 mg compresse gastroresistenti 100 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 038139440

40 mg compresse gastroresistenti 250 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139453

40 mg compresse gastroresistenti 500 compresse in contenitore HDPE

AIC n. 038139465

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08/07/2009

Data dell'ultimo rinnovo: 14/12/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco