

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene:
20 mg di pantoprazolo (equivalente a 22,6 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato).

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa gastroresistente contiene 38,425 mg di maltitolo e 0,345 mg di lecitina (derivata dall'olio di soia) (vedere paragrafo 4.4).

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

FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.
Compressa ovale di colore giallo.

INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della malattia da reflusso di grado lieve e dei sintomi correlati (ad es. pirosi, rigurgito acido, disfagia).
- Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso.
- Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei non selettivi (FANS) in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età

Trattamento della malattia sintomatica da reflusso gastroesofageo

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa di PANTOPRAZOLO EG 20 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente entro 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo dei sintomi si otterrà, normalmente, entro ulteriori 4 settimane.

Una volta ottenuto il sollievo dei sintomi, si può controllare il ripresentarsi dei sintomi utilizzando, un trattamento al bisogno con 20 mg una volta al giorno, assumendo una compressa quando necessario. Nei casi in cui con la somministrazione al bisogno non può essere mantenuto un soddisfacente controllo dei sintomi può essere considerato 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 pari a una compressa di PANTOPRAZOLO EG 20 mg, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi casi è disponibile la compressa di PANTOPRAZOLO EG da 40 mg. Dopo guarigione della recidiva la dose può essere ridotta nuovamente ad una compressa da 20 mg di pantoprazolo.

Adulti

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

La dose orale raccomandata equivale a una compressa di PANTOPRAZOLO EG 20 mg al giorno.

Pazienti con compromissione epatica

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

Pazienti con danno renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non si raccomanda l'impiego di pantoprazolo 20 mg nei bambini con meno di 12 anni a causa delle limitate informazioni sulla sicurezza e l'efficacia per questo gruppo di età (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse non devono essere masticate o frantumate E devono essere deglutite intere con un po' d'acqua 1 ora prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

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

PANTOPRAZOLO EG 20 mg contiene lecitina di soia e non deve essere somministrato in pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione 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).

Co-somministrazione con FANS

L'impiego di pantoprazolo 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.

Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di una neoplasia gastrica, la cui diagnosi può essere ritardata. In presenza di sintomi premonitori (ad es. significativo calo ponderale non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e nel caso in cui si sospetti o sia diagnosticata un'ulcera gastrica, è necessario escluderne la natura maligna.

Se i sintomi persistono nonostante il trattamento si consideri la necessità di effettuare ulteriori accertamenti.

Somministrazione contemporanea con inibitori della HIV proteasi

La somministrazione concomitante di pantoprazolo e inibitori della HIV proteasi, il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir, non è raccomandata a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

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 in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici.

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.

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 pantoprazolo può portare ad un leggero incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come il pantoprazolo, nei 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).

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 nei 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.

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. 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 EG 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.

Eccipienti

Questo medicinale contiene maltitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali con assorbimento pH dipendente

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali dove il pH gastrico è un'importante variabile della disponibilità orale, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della HIV proteasi

La somministrazione concomitante di pantoprazolo e inibitori della HIV proteasi, il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir, non è raccomandata a causa della sostanziale riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se l'associazione di inibitori della HIV proteasi con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (ad esempio della carica virale). Non si deve superare una dose giornaliera di pantoprazolo di 20 mg. È possibile che il dosaggio dell'inibitore della HIV proteasi debba essere adattato.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La co-somministrazione di pantoprazolo e warfarin o fenprocumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o l'INR. Ci sono state tuttavia segnalazioni di un aumento dell'INR e del tempo di protrombina in pazienti in trattamento contemporaneo con inibitori della pompa protonica e warfarin o fenprocumone. Aumenti

dell'INR e del tempo di protrombina possono causare sanguinamento anomalo e perfino portare alla morte del paziente. È possibile che i pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone debbano essere monitorati per un eventuale aumento dell'INR e del tempo di protrombina.

Metotrexato

È stato segnalato che l'uso concomitante di metotrexato ad alte dosi (ad es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica in alcuni pazienti 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.

Non si può escludere un'interazione di pantoprazolo con altri medicinali o composti che sono metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico.

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 p-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.

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19:

Gli inibitori del CYP2C19 come la fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica al pantoprazolo. Può essere presa in considerazione una riduzione della dose nei pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo, o nei pazienti con insufficienza epatica.

Gli induttori enzimatici che coinvolgono CYP2C19 e CYP3A4 come la rifampicina e l'erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche degli inibitori della pompa protonica che sono metabolizzati attraverso questi sistemi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a pantoprazolo.

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

Come misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di pantoprazolo durante la gravidanza.

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno mostrato escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Le informazioni sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno umano sono insufficienti. È stata tuttavia riportata escrezione nel latte materno umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Pertanto una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con pantoprazolo deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con pantoprazolo per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcuna compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Si possono verificare reazioni avverse al farmaco come capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare 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 segnalate sono diarrea e mal di testa, entrambe verificatesi 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, gli effetti indesiderati sono segnalati 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	Leucopenia; trombocitopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (compreso 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), ipocalcemia ⁽¹⁾ ; ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le forme aggravate)	Disorientamento (e tutte le forme aggravate)	Allucinazioni, confusione, (soprattutto in pazienti predisposti come pure aggravamento di questi sintomi se pre-esistenti)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione/visione annebbiata		
Patologie gastrointestinali		Diarrea, nausea/vomito,			

Frequenza		Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
		distensione addominale e gonfiore, costipazione, bocca secca, dolore e fastidio 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 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 ⁽²⁾
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		

(1) Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia

(2) Spasmo muscolare come conseguenza di uno squilibrio elettrolitico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è

richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

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

Dato che pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, a parte il trattamento sintomatico e di supporto, non possono essere fatte raccomandazioni terapeutiche specifiche.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02B C02

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

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi 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 che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve in due settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H_2 , il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, questa sostanza può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale che endovenosa.

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

Sulla base degli studi nell'animale, non si può escludere un'influenza dei trattamenti con pantoprazolo a lungo termine - superiori ad un anno - sui parametri endocrini della tiroide e degli enzimi epatici.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica generale

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e si ottengono concentrazioni plasmatiche massimali già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le concentrazioni sieriche massime sono in media 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ e vengono raggiunte 2 ore dopo la somministrazione; tali valori rimangono costanti anche dopo somministrazioni ripetute. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg e la clearance intorno a 0,1 l/h/kg. L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa della specifica attività del pantoprazolo nelle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto superiore.

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

Il legame del pantoprazolo alle proteine sieriche è di circa il 98%. Il pantoprazolo viene metabolizzato quasi esclusivamente a livello epatico. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) dei suoi metaboliti; il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il desmetilpantoprazolo, sotto forma di sulfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 h) non è molto più elevata di quella del pantoprazolo.

Biodisponibilità

Il pantoprazolo è completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta della compressa è di circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo o di antiacidi non influenza l'AUC, la concentrazione sierica massima e, quindi, la biodisponibilità. La contemporanea assunzione di cibo potrebbe far ritardare il suo assorbimento di 2 ore o più.

Speciali gruppi di pazienti

Non si richiede una riduzione del dosaggio quando il pantoprazolo viene somministrato a pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve come si osserva nei soggetti sani. Il pantoprazolo è scarsamente dializzabile. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child), l'emivita si prolunga da 7 a 9 ore ed i valori di AUC sono di 5-7 volte maggiori. Le concentrazioni sieriche massimali del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,5 volte rispetto ai soggetti sani.

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

Popolazione pediatrica

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 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e di genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, in uno studio nella parte superiore dello stomaco dei ratti sono stati riscontrati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico.

In studi a 2 anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di alterazioni neoplastiche a livello epatico nei ratti (in un solo studio sul ratto) e nel topo femmina ed è stato interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione 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) in uno studio a 2 anni. L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni, indotte da pantoprazolo, nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti secondari alle ghiandole tiroidee.

Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna influenza negativa sulla fertilità né effetti teratogeni. Dosi giornaliere superiori a 5 mg/kg hanno causato un ritardo nello sviluppo dello scheletro nei ratti.

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

INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Maltitolo (E 965)
Crospovidone tipo B
Carmellosa sodica
Sodio carbonato anidro (E 500)
Calcio stearato

Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico
Talco (E 553b)
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Lecitina di soia (E 322)
Ferro ossido giallo (E 172)
Sodio carbonato anidro (E 500)
Acido metacrilico- etile acrilato copolimero (1:1)
Trietile citrato (E 1505)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Per il blister Alu-Alu: 5 anni.
Per il flacone in HDPE: 5 anni.

Dopo la prima apertura del flacone il farmaco deve essere utilizzato entro tre mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al-Al
Flaconi in HDPE con tappo in PP e essiccante

Confezioni:

2 (confezione iniziale), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) compresse gastroresistenti (blister).

2 (confezione iniziale), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) compresse gastroresistenti (flaconi HDPE).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 7 cpr	AIC n. 038440018
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 14 cpr	AIC n. 038440020
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 15 cpr	AIC n. 038440032
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 28 cpr	AIC n. 038440044
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 30 cpr	AIC n. 038440057

PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 50 cpr	AIC n. 038440069
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 50 cpr (conf. osp.)	AIC n. 038440071
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 56 cpr	AIC n. 038440083
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 60 cpr	AIC n. 038440095
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 100 cpr	AIC n. 038440107
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 500 cpr (conf. osp.)	AIC n. 038440119
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 100 cpr (Hdpe)	AIC n. 038440121
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 126 cpr	AIC n. 038440259
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 126 cpr (Hdpe)	AIC n. 038440273
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 154 cpr	AIC n. 038440297
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 154 cpr (Hdpe)	AIC n. 038440311
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 196 cpr	AIC n. 038440347
PANTOPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti, 196 cpr (Hdpe)	AIC n. 038440350

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Luglio 2009

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene:
40 mg di pantoprazolo (equivalente a 45,1 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato).

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa gastroresistente contiene 76,85 mg di maltitolo e 0,690 mg di lecitina (derivata dall'olio di soia) (vedere paragrafo 4.4).

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

FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente
Compressa ovale di colore giallo.

INFORMAZIONI CLINICHE

1 Indicazioni terapeutiche

- Terapia di associazione con due antibiotici adatti per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e per la prevenzione della recidiva di ulcera peptica in pazienti affetti da ulcere associate all'*Helicobacter pylori*.
- Ulcere duodenali.
- Ulcere gastriche.
- Esofagite da reflusso di grado moderato e grave.
- Trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison ed altri disturbi associati ad ipersecrezione patologica di acido gastrico.

2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età

Esofagite da reflusso

Una compressa di PANTOPRAZOLO EG 40 mg al giorno.

In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di PANTOPRAZOLO EG 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 entro 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) Una compressa gastroresistente di PANTOPRAZOLO EG 40 mg due volte al giorno
+ 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno
+ 500 mg di claritromicina due volte al giorno
- b) Una compressa gastroresistente di PANTOPRAZOLO EG 40 mg due volte al giorno
+ 400 - 500 mg di metronidazolo due volte al giorno (o 500 mg di tinidazolo)
+ 250 - 500 mg di claritromicina due volte al giorno
- c) Una compressa gastroresistente di PANTOPRAZOLO EG 40 mg due volte al giorno
+ 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno
+ 400 - 500 mg di metronidazolo due volte al giorno (o 500 mg di tinidazolo)

Durante la terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di pantoprazolo 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 pantoprazolo:

Trattamento di ulcera gastrica

Una compressa di PANTOPRAZOLO EG 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di PANTOPRAZOLO EG 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 entro ulteriori 4 settimane.

Trattamento di ulcera duodenale

Una compressa di PANTOPRAZOLO EG 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di PANTOPRAZOLO EG 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 entro 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 PANTOPRAZOLO EG 40 mg). In seguito, il dosaggio può essere aumentato o ridotto secondo necessità sulla base di valutazioni strumentali della secrezione acida individuale. Con dosaggi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere. È 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.

Pazienti con compromissione epatica

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

Pazienti con danno renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Pantoprazolo non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con funzionalità renale ridotta

poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di pantoprazolo nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

L'uso di pantoprazolo non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse non devono essere masticate o frantumate e devono essere deglutite intere con un po' d'acqua 1 ora prima dei pasti.

3 Controindicazioni

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

PANTOPRAZOLO EG 40 mg contiene lecitina di soia e non deve essere somministrato in pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione 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

Nel caso di terapia combinata, si devono consultare i riassunti delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi medicinali.

Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di una neoplasia gastrica, la cui diagnosi può essere ritardata. In presenza di sintomi premonitori (ad es. significativo calo ponderale non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e nel caso in cui si sospetti o sia diagnosticata un'ulcera gastrica, è necessario escluderne la natura maligna.

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

Somministrazione contemporanea con inibitori della HIV proteasi

La somministrazione concomitante di pantoprazolo e inibitori della HIV proteasi, il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir, non è raccomandata a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione che richiedono un trattamento a lungo termine, 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 nei 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.

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 pantoprazolo può portare ad un leggero

incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

Ipomagnesiemia

È 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).

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 nei 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.

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. 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 EG 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.

Eccipienti

Questo medicinale contiene maltitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali con assorbimento pH dipendente

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali dove il pH gastrico è un'importante variabile della disponibilità orale, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della HIV proteasi

La somministrazione concomitante di pantoprazolo e inibitori della HIV proteasi, il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir, non è raccomandata a causa della sostanziale riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se l'associazione di inibitori della HIV proteasi con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (ad esempio della carica virale). Non si deve superare una dose giornaliera di pantoprazolo di 20 mg. È possibile che il dosaggio dell'inibitore della HIV proteasi debba essere adattato.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La co-somministrazione di pantoprazolo e warfarin o fenprocumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o l'INR. Ci sono state tuttavia segnalazioni di un aumento dell'INR e del tempo di protrombina in pazienti in trattamento contemporaneo con inibitori della pompa protonica e warfarin o fenprocumone. Aumenti dell'INR e del tempo di protrombina possono causare sanguinamento anomalo e perfino portare alla morte del paziente. È possibile che i pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone debbano essere monitorati per un eventuale aumento dell'INR e del tempo di protrombina.

Metotrexato

È stato segnalato che l'uso concomitante di metotrexato ad alte dosi (ad es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica in alcuni pazienti 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.

Non si può escludere un'interazione di pantoprazolo con altri medicinali o composti che sono metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico.

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 p-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.

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19:

Gli inibitori del CYP2C19 come la fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica al pantoprazolo. Può essere presa in considerazione una riduzione della dose nei pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo, o nei pazienti con insufficienza epatica.

Gli induttori enzimatici che coinvolgono CYP2C19 e CYP3A4 come la rifampicina e l'erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche degli inibitori della pompa protonica che sono metabolizzati attraverso questi sistemi enzimatici.

6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a pantoprazolo.

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

Come misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di pantoprazolo durante la gravidanza.

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno mostrato escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Le informazioni sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno umano sono insufficienti. È stata tuttavia riportata escrezione nel latte materno umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Pertanto una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con pantoprazolo deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con pantoprazolo per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcuna compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Si possono verificare reazioni avverse al farmaco come capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

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 mal di testa, entrambe verificatesi 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, gli effetti indesiderati sono segnalati 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	Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Iipersensibilità (compreso 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), ipocalcemia ⁽¹⁾ , ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le forme aggravate)	Disorientamento (e tutte le forme aggravate)	Allucinazioni, confusione (soprattutto in pazienti predisposti come pure aggravamento di questi sintomi se pre-esistenti)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio		Disturbi nella visione/visione annebbiata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea/vomito, distensione addominale e gonfiore, costipazione, bocca secca, dolore e fastidio addominali			
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare,

Classificazione per sistemi e organi \ Frequenza	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
	enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)			ittero, insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea / esantema / eruzione, prurito	Orticaria, angioedema,		Sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità, lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare ⁽²⁾
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale (con possibile progressione 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		

(1). Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia

(2). Spasmo muscolare come conseguenza di uno squilibrio elettrolitico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

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

Dato che pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, a parte il trattamento sintomatico e di supporto, non

possono essere fatte raccomandazioni terapeutiche specifiche.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02B C02

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

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi 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 che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve in due settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H_2 , il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, questa sostanza può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale che endovenosa.

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

Sulla base degli studi nell'animale, non si può escludere un'influenza dei trattamenti con pantoprazolo a lungo termine - superiori ad un anno - sui parametri endocrini della tiroide e degli enzimi epatici.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e si ottengono concentrazioni plasmatiche massimali già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le concentrazioni sieriche massime sono in media 2-3 $\mu g/ml$ e vengono raggiunte 2,5 ore dopo la somministrazione; tali valori rimangono costanti anche dopo somministrazioni ripetute. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg e la clearance intorno a 0,1 l/h/kg. L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa della specifica attività del pantoprazolo nelle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto superiore.

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

Il legame del pantoprazolo alle proteine sieriche è di circa il 98%. Il pantoprazolo viene metabolizzato quasi esclusivamente a livello epatico. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) dei suoi metaboliti; il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il desmetilpantoprazolo, sotto forma di sulfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 h) non è molto più elevata di quella di pantoprazolo.

Biodisponibilità

Il pantoprazolo è completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta della compressa è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo o di antiacidi non influenza l'AUC, la massima concentrazione sierica e, quindi, la biodisponibilità. La contemporanea assunzione di cibo potrebbe far ritardare il suo assorbimento di 2 ore o più.

Speciali gruppi di pazienti

Non si richiede una riduzione del dosaggio quando il pantoprazolo viene somministrato a pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve come si osserva nei soggetti sani. Il pantoprazolo è scarsamente dializzabile. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child), l'emivita si prolunga da 7 a 9 ore ed i valori di AUC sono di 5-7 volte maggiori. Le concentrazioni sieriche massimali del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,5 volte rispetto ai soggetti sani.

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

Popolazione pediatrica

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 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e di genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre in uno studio nella parte superiore dello stomaco dei ratti sono stati riscontrati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico.

In studi a 2 anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di alterazioni neoplastiche a livello epatico nei ratti (in un solo studio sul ratto) e nel topo femmina ed è stato interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione 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) in uno studio a 2 anni. L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni, indotte da pantoprazolo, nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti secondari alle ghiandole tiroidee.

Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna influenza negativa sulla fertilità né effetti teratogeni. Dosi giornaliere superiori a 5 mg/kg hanno causato un ritardo nello sviluppo dello scheletro nei ratti.

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

INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Maltitolo (E 965)
Crospovidone tipo B
Carmellosa sodica
Sodio carbonato anidro (E 500)
Calcio stearato

Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico
Talco (E 553b)
Titanio diossido (E 171)

Macrogol 3350
Lecitina di soia (E 322)
Ferro ossido giallo (E 172)
Sodio carbonato anidro (E 500)
Acido metacrilico- etile acrilato copolimero (1:1)
Trietile citrato (E 1505)

5.2. Incompatibilità

Non pertinente

5.3. Periodo di validità

Per il blister Alu-Alu: 5 anni.
Per il flacone in HDPE: 5 anni.

Dopo la prima apertura del flacone il medicinale deve essere utilizzato entro tre mesi.

5.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

5.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister Al-Al
Flaconi in HDPE con tappo in PP ed essiccante.

Confezioni:

2 (confezione iniziale), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) compresse gastroresistenti (blister).

2 (confezione iniziale), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) compresse gastroresistenti (flaconi HDPE).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 7 cpr	AIC n. 038440133
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 14 cpr	AIC n. 038440145
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 15 cpr	AIC n. 038440158
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 28 cpr	AIC n. 038440160
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 30 cpr	AIC n. 038440172
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 50 cpr	AIC n. 038440246
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 50 cpr (conf. osp.)	AIC n. 038440184
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 56 cpr	AIC n. 038440196
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 60 cpr	AIC n. 038440208
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 100 cpr	AIC n. 038440210
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 500 cpr (conf. osp.)	AIC n. 038440222
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 100 cpr (Hdpe)	AIC n. 038440234
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 126 cpr	AIC n. 038440261
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 126 cpr (Hdpe)	AIC n. 038440285
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 154 cpr	AIC n. 038440309
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 154 cpr (Hdpe)	AIC n. 038440335

PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 196 cpr
PANTOPRAZOLO EG 40 mg compresse gastroresistenti, 196 cpr (Hdpe)

AIC n. 038440362
AIC n. 038440374

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Luglio 2009

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco