

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Sandoz GmbH 40 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 40 mg di pantoprazolo (in forma di pantoprazolo sodico sesquidrato)

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere di colore da bianco a giallognolo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Esofagite da reflusso.
- Ulcera gastrica e duodenale.
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altri disturbi ipersecretivi patologici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto adeguata supervisione medica.

La somministrazione endovenosa di Pantoprazolo Sandoz GmbH è raccomandata solo quando quella per via orale non è appropriata. Sono disponibili dati sull'uso per via endovenosa fino a 7 giorni. Pertanto, non appena è possibile passare alla terapia orale, il trattamento con Pantoprazolo Sandoz GmbH per via endovenosa deve essere interrotto e deve essere invece somministrato pantoprazolo 40 mg per via orale.

Posologia

Ulcera gastrica e duodenale, esofagite da reflusso

La dose raccomandata per via endovenosa è un flaconcino di Pantoprazolo Sandoz GmbH (40 mg di pantoprazolo) al giorno.

Sindrome di Zollinger-Ellison e altri disturbi ipersecretivi patologici

Per la gestione a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e di altri disturbi ipersecretivi patologici i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg di Pantoprazolo Sandoz GmbH. Successivamente la dose può essere titolata verso l'alto o verso il basso, a seconda delle necessità, sulla base della misurazione delle secrezioni di acido gastrico. Per dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al

giorno. È possibile aumentare temporaneamente la dose sopra i 160 mg, ma non oltre il tempo necessario a risolvere l'acidità in modo adeguato. Nel caso si renda necessario un rapido controllo dell'acidità, nella maggior parte dei pazienti una dose iniziale pari a 2 x 80 mg di Pantoprazolo Sandoz GmbH è sufficiente a ottenere una diminuzione della produzione di acido entro il range di valori desiderabili (<10 mEq/h) nell'arco di un'ora.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non deve essere superata la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (mezzo flaconcino da 40 mg di pantoprazolo - vedere il paragrafo 4.4).

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pantoprazolo Sandoz GmbH 40 mg polvere per soluzione iniettabile non è stata stabilita in bambini di età inferiore ai 18 anni. Pertanto l'uso di Pantoprazolo Sandoz GmbH 40 mg polvere per soluzione iniettabile non è raccomandato in pazienti con età inferiore ai 18 anni.

I dati disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta nessuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

La soluzione pronta per l'uso viene preparata con 10 ml di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Per le istruzioni per la preparazione vedere il paragrafo 6.6. La soluzione preparata può essere somministrata direttamente oppure dopo ulteriore miscelazione con 100 ml di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio monoidrato 55 mg/ml (5%). Dopo la preparazione la soluzione deve essere utilizzata entro 12 ore.

Il prodotto medicinale deve essere somministrato per via endovenosa nell'arco di 2-15 minuti.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tumore maligno dello stomaco

La risposta sintomatica a pantoprazolo può mascherare i sintomi di un tumore maligno dello stomaco 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.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica gli enzimi epatici devono essere monitorati durante la terapia. Nel caso di un aumento degli enzimi epatici il trattamento deve essere sospeso (vedere il paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con inibitori delle proteasi del HIV

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con Pantoprazolo Sandoz GmbH può provocare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come *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. I

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 dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di

osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Pantoprazolo Sandoz GmbH. 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 GmbH deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali con una farmacinetica 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 proteasi del HIV

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 proteasi del HIV 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 proteasi del HIV 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 PPI 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 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 PPI 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 GmbH.

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

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

Allattamento

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 del 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 GmbH deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Pantoprazolo Sandoz GmbH 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 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare 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 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 tromboflebite al sito di iniezione, diarrea e cefalea, 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 (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (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
Classificazioni sistematiche degli organi					
Patologie del sistema emolinfopoi etico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Iipersensibilità (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

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazioni sistemica degli organi					
					caso di pre-esistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; capogiri	Disturbi nel 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; secchezza delle fauci; dolore e fastidio addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare; ittero; insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash/esantema/eruzione; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; sindrome di Lyell; eritema multiforme

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazioni sistemica degli organi					
					; fotosensibilità Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Fratture dell'anca, del polso e 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	Tromboflebite nel sito di iniezione	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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 un sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, a parte il trattamento sintomatico e di supporto non è possibile formulare alcuna specifica raccomandazione terapeutica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per disturbi correlati all'acidità gastrica. Inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

Pantoprazolo è un sostituto benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco mediante un'azione specifica di blocco delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H^+ , K^+ ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente e interessa sia la secrezione acida sia quella basale stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la remissione dei sintomi avviene entro 2 settimane. Come per altri inibitori della pompa protonica e inibitori del recettore H_2 , il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e di conseguenza un aumento di gastrina proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, pantoprazolo può influenzare la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). Che la somministrazione del prodotto avvenga per via orale o per via endovenosa, l'effetto è il medesimo.

Effetti farmacodinamici

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggior parte dei casi non superano il limite superiore della norma. Durante il trattamento a lungo termine nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un aumento eccessivo si verifica tuttavia solo in casi isolati. Di conseguenza in una minoranza di casi durante il trattamento a lungo termine si osserva un

aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide).

Tuttavia, secondo gli studi condotti finora, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici come quelli identificati durante gli studi sugli animali (vedere il paragrafo 5.3) non è stata osservata negli esseri umani.

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 i 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 PPI, 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

Farmacocinetica generale

Le caratteristiche farmacocinetiche non variano dopo una somministrazione singola o ripetuta. Con dosi comprese tra 10 e 80 mg le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari in seguito a somministrazione sia orale sia per via endovenosa.

Distribuzione

Il legame di pantoprazolo alle proteine seriche 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.

Compromissione 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.

Compromissione 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 Dopo la somministrazione di singole dosi per via endovenosa di pantoprazolo 0,8 o 1,6 mg/kg a bambini dai 2 ai 16 anni non si è manifestata alcuna associazione significativa fra la clearance di pantoprazolo e l'età o peso. L'AUC e il volume di distribuzione sono stati coerenti con i dati osservati 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 della placenta è stata studiata nel ratto e si è scoperta aumentare con il progredire della gestazione. Pertanto la concentrazione di pantoprazolo nel feto poco prima della nascita è risultata aumentata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non pertinente

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere preparato o miscelato con solventi diversi da quelli specificati ai paragrafi 4.2 e 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 18 mesi.

Dopo la ricostituzione (o ricostituzione e diluizione) la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario i tempi e le modalità di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare il contenitore nella confezione esterna, per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I, chiuso con un tappo in gomma di colore rosso e sigillata con calotta in alluminio con cappuccio "flip-off".

Confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini di vetro in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Una soluzione pronta all'uso si prepara iniettando 10 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in un flaconcino contenente la polvere. La soluzione ricostituita deve essere da incolore a un colore giallo chiaro. Questa soluzione può essere somministrata direttamente oppure dopo essere stata miscelata con 100 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio monoidrato 55 mg/ml (5%).

Per la diluizione devono essere utilizzati contenitori di vetro o di plastica.

Dopo la ricostituzione (o ricostituzione e diluizione) la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente.

Pantoprazolo Sandoz GmbH non deve essere preparato o miscelato con solventi diversi da quelli specificati.

Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa nell'arco di 2-15 minuti.

Il contenuto del flaconcino si intende per uso singolo. Ogni eventuale residuo di soluzione rimasto nel contenitore o il cui aspetto sia visivamente cambiato (per esempio se si osserva torbidità o precipitazione) deve essere eliminato nel rispetto delle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse, 10 - 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

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

40 mg polvere per soluzione iniettabile 1 flaconcino in vetro 037838012	AIC	n.
40 mg polvere per soluzione iniettabile 5 flaconcini in vetro 037838024	AIC	n.
40 mg polvere per soluzione iniettabile 10 flaconcini in vetro 037838036	AIC	n.
40 mg polvere per soluzione iniettabile 20 flaconcini in vetro 037838048	AIC	n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 Luglio 2009

Data dell'ultimo rinnovo: 14 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco