

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Krka 20 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

- sorbitolo: 18mg/compressa

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa di colore giallo-brunastro chiaro, ovale, leggermente biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni*

Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.

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

*Adulti*

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni*

Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica

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

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

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

### *Adulti*

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

La dose orale consigliata è di una compressa gastroresistente di Pantoprazolo Krka 20 mg al giorno.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è necessario un adeguamento della dose in pazienti anziani.

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti con insufficienza renale.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Bambini con meno di 12 anni.*

Pantoprazolo Krka non è consigliato per l'uso in bambini con età inferiore ai 12 anni a causa dei dati limitati sulla sicurezza e efficacia in questo gruppo di età.

### Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere masticate o rotte, e devono essere deglutite intere con dell'acqua 1 ora prima dei pasti.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti, al sorbitolo o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Co-somministrazione con FANS*

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

#### Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può nascondere i sintomi di neoplasia gastrica e può ritardarne la diagnosi.

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es., calo ponderale significativo non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, escludere eventuali malignità.

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

### *Co-somministrazione con inibitori della proteasi HIV*

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

### *Effetto sull'assorbimento della vitamina B12*

Il pantoprazolo, come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) dovuto a ipocloridria o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con depositi ridotti o fattori di rischio che riducono l'assorbimento della vitamina B12 o in presenza dei sintomi clinici corrispondenti.

### *Trattamento a lungo termine*

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

### *Infezioni gastrointestinali causate dai batteri*

Il trattamento con Pantoprazolo Krka può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C.difficile*.

### *Ipomagnesiemia*

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica 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, 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 all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con PPI per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

### *Fratture dell'osso*

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 Krka. 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 Krka 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.

#### *Sorbitolo*

Pantoprazolo Krka contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non possono assumere questo farmaco.

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

#### Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH dipendente

A causa della marcata e duratura inibizione della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali per i quali il pH gastrico è un fattore determinante sulla disponibilità orale, per es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

#### Inibitori della proteasi HIV

La somministrazione contemporanea di di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori della proteasi HIV per i quali l'assorbimento dipende dal pH acido intragastrico come atazanavir a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la combinazione di inibitori della proteasi HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale). Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno. La dose di inibitori delle proteasi HIV potrebbe essere adattata.

#### *Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)*

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fencoprumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fencoprumone o INR. Tuttavia, sono stati segnalati casi di aumento di INR e tempo di protrombina nei pazienti che hanno ricevuto PPIs e warfarin o fencoprumone in concomitanza.

L'aumento dell'INR e del tempo di protrombina può portare a sanguinamenti anormali e persino alla morte. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fencoprumone potrebbero essere necessariamente monitorati per aumentare l'INR ed il tempo di protrombina.

#### *Metotressato*

L'uso concomitante di alte dosi di metotressato (es.: 300 mg) e inibitori di pompa hanno riportato un aumento di livelli di metotressato in qualche paziente. Pertanto, in casi in cui viene utilizzato metotressato ad alti dosi, per esempio tumore o psoriasi, deve essere presa in considerazione una momentanea sospensione del pantoprazolo.

#### *Altri studi di interazione*

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

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

Non può essere esclusa una interazione di pantoprazolo con altri medicinali o composti, che vengono metabolizzati usando lo stesso sistema enzimatico.

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

Non si sono verificate interazioni con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

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

Medicinali che inibiscono o inducono CYP2C19:

Gli inibitori di CYP2C19 come la fluvoxamina potrebbero aumentare l'esposizione sistemica del pantoprazolo. Può essere presa in considerazione una riduzione della dose può per i pazienti trattati a lungo termine con dosi elevate di pantoprazolo, o quelli con compromissione epatica. Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di PPI metabolizzate attraverso questi sistemi enzimatici.

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

##### Gravidanza

Una quantità moderata di dati nelle donne in gravidanza (risultati tra 300-1000 gravidanze) non indicano tossicità malformative o feto/neonatali del pantoprazolo.

Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

##### Allattamento al seno

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato l'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Non ci sono sufficienti informazioni sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno ma è stata segnalata escrezione nel latte materno umano. Non può essere escluso il rischio per neonati/infanti. Pertanto, la decisione di interrompere l'allattamento al seno o di interrompere l'assunzione di Pantoprazolo Krka deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con Pantoprazolo Krka per la madre.

##### Fertilità

Negli studi su animali non è stata dimostrata una compromissione della fertilità dopo la somministrazione di pantoprazolo negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Il pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

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

## 4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

Lista tabulata delle reazioni avverse.

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

Frequenza	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia	
Patologie del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni ponderali		Iponatriemia Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4) Ipopocalcemia in associazione con ipomagnesiemia; ipokaliemia

Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e ogni peggioramento)	Disorientamento (e ogni peggioramento)	Allucinazioni; confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione/offuscamento della vista		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; distensione addominale e flatulenza; stipsi; secchezza della bocca; dolore e disagio addominali			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; itterizia; insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		irritazione cutanea/esantema/eruzione; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; sindrome di Lyell; eritema multiforme; fotosensibilità; Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; mialgia		Spasmi muscolari 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		Astenia, spossatezza e malessere	Aumento della temperatura corporea;		

somministrazione		edema periferico	
------------------	--	------------------	--

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### 4.9 Sovradosaggio

#### Sintomi

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica a un massimo di 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è stata ben tollerata.

#### Gestione

Dato il forte legame alle proteine, il pantoprazolo non è facilmente dializzabile.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica.

Codice ATC: A02BC02

#### Meccanismo di azione

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

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

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con il pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrina, 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, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, come quelli trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3), non è stata rilevata nell'uomo.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

I dati disponibili pubblicati suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le massime concentrazioni sieriche (intorno a 1-1,5 µg/ml) vengono raggiunte, in media, 2-2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, le cinetiche plasmatiche del pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione ad opera del CYP2C19 con successiva coniugazione a solfato, le altre vie metaboliche includono l'ossidazione ad opera del CYP3A4. L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/h/kg. Sono stati registrati alcuni casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga.

L'eliminazione renale rappresenta la principale via di eliminazione (l'80% circa) per i metaboliti del pantoprazolo; 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 ore) non è molto più elevata di quella del pantoprazolo.

### *Caratteristiche in pazienti/gruppi speciali di soggetti*

#### Compromissione renale e compromissione epatica.

Non si richiede una riduzione della dose del pantoprazolo in pazienti con ridotta funzione renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Il pantoprazolo è scarsamente dializzabile. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child), l'emivita aumenti fino a 3-6 ore e i valori di AUC siano di 3-5 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massimali del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,3 volte rispetto a quelle dei soggetti sani.

#### Anziani

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

#### Altre popolazioni speciali

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

#### Popolazione pediatrica

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

Dopo la somministrazione di una singola dose e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini da 2 a 16 anni, non si è rilevata associazione significativa tra la clearance del 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**

Dai dati preclinici non emergono particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità.

In studi di carcinogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, si sono trovati papillomi a cellule squamose nell'ampolla esofagea dei ratti. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico a dosi elevate. In studi a 2 anni sui roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione del pantoprazolo nel fegato.

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

Negli studi di riproduzione animale, sono stati osservati segni di fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità, né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Cros повідone (tipo B)  
Sodio carbonato anidro  
Sorbitolo (E420)  
Calcio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa  
Povidone (K25)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro Ossido giallo (E172)  
Glicole propilenico

Copolimero di acido metacrilico ed etile acrilato  
Sodio lauril solfato  
Polisorbato 80  
Macrogol 6000  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### *Flaconi in HDPE*

Dopo prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 3 mesi.

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

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione relativamente alla temperatura.

Blister: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone: tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (OPA/alluminio/film in PVC e pellicola di alluminio) in scatola di cartone.

Confezioni da 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100, 100 x 1, 112 e 140 compresse gastroresistenti.

Flaconi in HDPE con dissecante al gel di silice in tappo a vite in PP anti-manomissione.

Confezione da 250 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 038436010 - "20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436022 - "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436034 - "20 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436046 - "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436059 - "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436061 - "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436073 - "20 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436085 - "20 mg compresse gastroresistenti" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436275 - "20 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436097 - "20 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436109 - "20 mg compresse gastroresistenti" 100x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 038436111 - "20 mg compresse gastroresistenti " 112 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436123 - "20 mg compresse gastroresistenti " 140 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436135 - "20 mg compresse gastroresistenti " 250 compresse in contenitore HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 08/07/2009

Data del rinnovo più recente: 02/11/2011

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

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pantoprazolo Krka 40 mg compresse gastroresistenti

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Eccipienti con effetti noti:

- sorbitolo: 36 mg/compressa.

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresa gastroresistente.

Compresa di colore giallo-brunastro chiaro, ovale, leggermente biconvessa.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

*Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni*

- Esofagite da reflusso.

*Adulti*

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

- Ulcera gastrica e duodenale.

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

##### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

*Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni*

### Esofagite da reflusso

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

### *Adulti*

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

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

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

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

Nei casi in cui non si scelga la terapia d'associazione, ad es. per pazienti negativi per *H. pylori*, vanno applicate le seguenti linee guida sulla monoterapia con Pantoprazolo Krka.

#### Trattamento dell'ulcera gastrica

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

#### Trattamento dell'ulcera duodenale

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

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

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida, i pazienti devono iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di Pantoprazolo Krka 40 mg). In seguito, la dose può essere aumentata o ridotta sulla base delle misurazioni della secrezione acida individuale. In caso di dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e

somministrata due volte al giorno. È possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg di pantoprazolo per periodi non superiori a quanto necessario per ottenere un controllo adeguato della secrezione acida.

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

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

Non è necessario un adeguamento della dose in pazienti anziani.

##### Compromissione epatica

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

##### Compromissione renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa. Pantoprazolo Krka non può essere utilizzato nella terapia d'associazione per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con insufficienza renale in quanto non sono attualmente disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo Krka nel trattamento associato di questi pazienti.

##### Popolazione pediatrica

##### Bambini con età inferiore ai 12 anni

Pantoprazolo Krka non è consigliato per l'uso in bambini con età inferiore ai 12 anni a causa dei dati limitati sulla sicurezza e efficacia in questo gruppo di età.

##### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti, al sorbitolo o a uno qualsiasi degli eccipienti o dei farmaci di associazione elencati al paragrafo 6.1.

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

##### Compromissione epatica

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

##### Terapia d'associazione

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

##### Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può nascondere i sintomi di neoplasia gastrica e può ritardarne la diagnosi.

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es., perdita di peso significativa non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, escludere eventuali malignità.

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

#### *Co-somministrazione con inibitori della proteasi HIV*

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

#### *Effetto sull'assorbimento della vitamina B12*

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

#### *Trattamento a lungo termine*

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

#### *Infezioni gastrointestinali causate dai batteri*

Il trattamento con Pantoprazolo Krka può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* and *C. Difficile*.

#### *Ipomagnesiemia*

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica 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, 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 all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con PPI per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

#### *Fratture dell'osso*

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 Krka. 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 Krka 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.

#### *Sorbitolo*

Pantoprazolo Krka contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non possono assumere questo farmaco.

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

### Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH dipendente

A causa della marcata e duratura inibizione della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali per i quali il pH gastrico è un fattore determinante sulla disponibilità orale, per es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

### Inibitori della proteasi HIV

La somministrazione contemporanea di di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori della proteasi HIV per i quali l'assorbimento dipende dal pH acido intragastrico come atazanavir a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la combinazione di inibitori della proteasi HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale). Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno. La dose di inibitori delle proteasi HIV potrebbe essere adattata.

### Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fencoprumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fencoprumone o INR. Tuttavia, sono stati segnalati casi di aumento di INR e tempo di protrombina nei pazienti che hanno ricevuto PPIs e warfarin o fencoprumone in concomitanza.

L'aumento dell'INR e del tempo di protrombina può portare a sanguinamenti anormali e persino alla morte. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fencoprumone potrebbero essere necessariamente monitorati per aumentare l'INR ed il tempo di protrombina.

### Metotressato

L'uso concomitante di alte dosi di metotressato (es.: 300 mg) e inibitori di pompa hanno riportato un aumento di livelli di metotressato in qualche paziente. Pertanto, in casi in cui viene utilizzato metotressato ad alti dosi, per esempio tumore o psoriasi, deve essere presa in considerazione una momentanea sospensione del pantoprazolo.

### Altri studi di interazione

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

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

Non può essere esclusa una interazione di pantoprazolo con altri medicinali o composti, che vengono metabolizzati usando lo stesso sistema enzimatico.

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

Non si sono verificate interazioni con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

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

#### Medicinali che inibiscono o inducono CYP2C19:

Gli inibitori di CYP2C19 come la fluvoxamina potrebbero aumentare l'esposizione sistemica del pantoprazolo. Può essere presa in considerazione una riduzione della dose per i pazienti trattati a lungo termine con dosi elevate di pantoprazolo, o quelli con compromissione epatica. Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di PPI metabolizzate attraverso questi sistemi enzimatici.

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

### Gravidanza

Una quantità moderata di dati nelle donne in gravidanza (risultati tra 300-1000 gravidanze) non indicano tossicità malformative o feto/neonatali del pantoprazolo.

Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

### Allattamento al seno

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato l'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Non ci sono sufficienti informazioni sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno ma è stata segnalata escrezione nel latte materno umano. Non può essere escluso il rischio per neonati/infanti. Pertanto, la decisione di interrompere l'allattamento al seno o di interrompere l'assunzione di Pantoprazolo Krka deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con Pantoprazolo Krka per la madre.

## Fertilità

Negli studi su animali non è stata dimostrata una compromissione della fertilità dopo la somministrazione di pantoprazolo negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Il pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

- Molto comune ( $\geq 1/10$ );
- Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );
- Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ );
- Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );
- Molto raro ( $< 1/10.000$ );
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

Lista tabulata delle reazioni avverse.

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

Frequenza	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia, leucopenia, Pancitopenia	
Patologie del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della			Iperlipidemie e aumento dei lipidi		Iponatriemia Ipomagnesiemia

nutrizione			(trigliceridi, colesterolo); variazioni ponderali		(vedere paragrafo 4.4) Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia; ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e ogni peggioramento)	Disorientamento (e ogni peggioramento)	Allucinazioni; confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione/offuscamento della vista		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; distensione addominale e flatulenza; stipsi; secchezza della bocca; dolore e disagio addominali			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; itterizia; insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		irritazione cutanea/esantema/eruzione; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; sindrome di Lyell; eritema multiforme; fotosensibilità; Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di disturbi elettrolitici

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

##### *Sintomi*

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica a un massimo di 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è stata ben tollerata.

##### *Gestione*

Dato il forte legame alle proteine, il pantoprazolo non è facilmente dializzabile.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica  
Codice ATC: A02BC02

#### Meccanismo di azione

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

Il pantoprazolo viene convertito nella forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente e interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve in due settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e agli inibitori del recettore H<sub>2</sub>, 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 la somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con il pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrina, 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, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, come quelli trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3), non è stata rilevata nell'uomo.

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche (intorno a 2-3 µg/ml) vengono raggiunte, in media, 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, le cinetiche plasmatiche del pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione ad opera del CYP2C19 con successiva coniugazione a solfato, le altre vie metaboliche includono l'ossidazione ad opera del CYP3A4. L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/h/kg. Sono stati registrati alcuni casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga.

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

### Caratteristiche in pazienti/gruppi speciali di soggetti

### Compromissione renale e compromissione epatica

Non si richiede una riduzione della dose del pantoprazolo in pazienti con ridotta funzione renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Il pantoprazolo è scarsamente dializzabile. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child), l'emivita aumenti fino a 7-9 ore e i valori di AUC siano di 5-7 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massimali del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,5 volte rispetto a quelle dei soggetti sani.

#### Anziani

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

#### Altra popolazione speciale

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

#### Popolazione pediatrica

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

Dopo la somministrazione di una singola dose e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini da 2 a 16 anni, non si è rilevata associazione significativa tra la clearance del 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**

Dai dati preclinici non emergono particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, si sono trovati papillomi a cellule squamose nell'ampolla esofagea dei ratti. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico a dosi elevate. In studi a 2 anni sui roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione del pantoprazolo nel fegato.

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

Negli studi di riproduzione animale, sono stati osservati segni di fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità, né effetti teratogeni.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Cros повідone (tipo B)  
Sodio carbonato anidro  
Sorbitolo (E420)  
Calcio stearato

### Film di rivestimento

Ipromellosa  
Povidone (K25)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro Ossido giallo (E172)  
Glicole propilenico  
Copolimero di acido metacrilico ed etile acrilato  
Sodio lauril solfato  
Polisorbato 80  
Macrogol 6000  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### Flaconi in HDPE

Dopo prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 3 mesi.

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

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione relativamente alla temperatura.

Blister: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone: tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (OPA/alluminio/film in PVC e pellicola di alluminio) in scatola di cartone.

Confezioni da 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100, 100 x 1, 112 e 140 compresse gastroresistenti.

Flaconi in HDPE con dissecante al gel di silice in tappo a vite in PP anti-manomissione.

Confezione da 250 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 038436147 - "40 mg compresse gastroresistenti " 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436150 - "40 mg compresse gastroresistenti " 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436162 - "40 mg compresse gastroresistenti " 15 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436174 - "40 mg compresse gastroresistenti " 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436186 - "40 mg compresse gastroresistenti " 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436198 - "40 mg compresse gastroresistenti " 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436200 - "40 mg compresse gastroresistenti " 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436212 - "40 mg compresse gastroresistenti " 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436287 - "40 mg compresse gastroresistenti " 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436224 - "40 mg compresse gastroresistenti " 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436236 - "40 mg compresse gastroresistenti " 100x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436248 - "40 mg compresse gastroresistenti " 112 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436251 - "40 mg compresse gastroresistenti " 140 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 038436263 - "40 mg compresse gastroresistenti " 250 compresse in contenitore HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 08/07/2009

Data del rinnovo più recente: 02/11/2011

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