

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Appryo 20 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

- sorbitolo: 18 mg/compressa

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa di colore giallo tendente al marrone chiaro, ovale, leggermente biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre*

Sintomi da reflusso gastroesofageo.

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

*Adulti*

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti e adolescenti di 12 anni ed oltre.*

Sintomi da reflusso gastroesofageo.

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa gastroresistente di Appryo 20 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane. Se ciò non fosse sufficiente il sollievo dei sintomi si otterrà normalmente, prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane. Una volta ottenuto il sollievo dei sintomi, si può controllare il ripresentarsi dei sintomi utilizzando, quando necessario, un trattamento al bisogno con 20 mg

una volta al giorno. Nei casi in cui con la somministrazione al bisogno non può essere mantenuto un soddisfacente controllo dei sintomi andrebbe valutato il passaggio ad una terapia continuativa.

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

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento di una compressa gastroresistente di Appryo 20 mg al giorno aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi casi è disponibile Appryo 40 mg. Dopo la guarigione della recidiva, la dose potrà essere ridotta di nuovo a 20 mg di pantoprazolo.

#### **Adulti**

##### Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuo con FANS.

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa gastroresistente di Appryo 20 mg al giorno.

##### Particolari gruppi di pazienti

###### Pazienti anziani

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

###### Pazienti con insufficienza epatica

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

###### Pazienti con insufficienza renale

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

##### Popolazione pediatrica

###### Bambini al di sotto dei 12 anni di età

Appryo non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età, a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età.

##### Modalità di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

##### Compromissione epatica

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

##### Co-somministrazione con FANS

L'impiego di Appryo 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato ai pazienti che

richiedano un trattamento continuativo con FANS e che presentino un aumentato rischio di complicanze gastrointestinali. La valutazione dell'accreciuto rischio deve essere effettuata in base alla presenza di fattori di rischio individuali, es. l'età elevata (> 65 anni), l'anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale o per il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

#### *Neoplasia gastrica*

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi della neoplasia gastrica e può ritardare la diagnosi. Ove si manifestassero sintomi allarmanti (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica la natura maligna deve essere esclusa.

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

#### 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).

#### Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Il pantoprazolo, come tutti i medicinali acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridia. Questo dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con depositi ridotti o fattori di rischio per ridurre l'assorbimento di vitamina B12 sulla terapia a lungo termine o se si osservano sintomi clinici rispettivi.

#### Trattamento a lungo termine

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

#### Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con Appryo può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

#### Ipomagnesiemia

Nei pazienti trattati con PPI come pantoprazolo per almeno 3 mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno, è stata riferita grave ipomagnesiemia. Possono verificarsi gravi manifestazioni di ipomagnesiemia quali affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, ma possono iniziare in maniera insidiosa ed essere trascurati. In gran parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesiemia è migliorata dopo l'integrazione di magnesio e l'interruzione del PPI.

Per i pazienti per i quali è previsto un trattamento prolungato o che assumono PPI con digossina o altri medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad es. diuretici), il personale medico deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

#### Fratture dell'osso

Gli inibitori della pompa protonica, in particolare se usati a dosi elevate e per lunghi periodi (>1 anno), possono aumentare in misura modesta il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna, principalmente negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio globale di frattura del 10-40%. Parte di questo aumento può essere dovuto ad altri

fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere cure in base alle attuali linee guida cliniche e devono assumere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

#### *Lupus cutaneo subacuto eritematoso (SCLE)*

Gli inibitori della pompa protonica sono associati con casi molto rari di SCLE. In caso di lesioni, soprattutto nelle zone della pelle esposte al sole, e se accompagnati da artralgia, il paziente deve prontamente richiedere assistenza medica e il medico deve prendere in considerazione l'interruzione di Appryo. SCLE dopo un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio di SCLE 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 Appryo 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*

Appryo contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

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

#### Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH dipendente

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali 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 concomitante 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 giudicata inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (per es. carica virale). Non deve essere superata una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno. Potrebbe essere necessario adattare la dose degli inibitori della proteasi HIV.

#### Anticoagulanti cumarinici (fencoprumone o warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fencoprumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fencoprumone o INR. Tuttavia, sono stati riportati 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

E' stato riportato che l'uso concomitante di metotressato ad alte dosi (ad es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica in alcuni pazienti aumenta i livelli di metotressato. Pertanto in situazioni in cui il metotressato viene utilizzato ad alte dosi, ad esempio cancro e psoriasi, può

essere necessario considerare una sospensione temporanea del pantoprazolo.

#### Altri studi di interazione

Il pantoprazolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato attraverso il sistema enzimatico P450. La principale via metabolica è la demetilazione tramite CYP2C19; le altre vie metaboliche includono l'ossidazione tramite CYP3A4.

Gli studi di interazione con sostanze anch'esse metabolizzate tramite questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel e etinilestradiolo non hanno evidenziato 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 vasta serie di studi di interazione dimostrano che il pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate da CYP1A2 (come caffeina, teofillina), da CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), da CYP2D6 (come metoprololo), da CYP2E1 (come etanolo) e non interferisce con l'assorbimento della digossina mediato dalle p-glicoproteine.

Non si sono osservate interazioni durante la somministrazione concomitante di antiacidi.

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

#### 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 insufficienza 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 Appryo 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 riportata 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 Appryo deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con Appryo per la madre.

### Fertilità

Non c'è stata alcuna evidenza di 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 manifestare reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

La seguente tabella elenca le reazioni avverse riportate con il pantoprazolo, secondo la 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 osservate nell'esperienza post -marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di reazione avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Tabella 1. Reazioni avverse con il pantoprazolo nelle sperimentazioni cliniche e nell'esperienza post-marketing

Frequenza Classificazione per sistemi e per organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della			Iperlipidemie ed aumento dei		Iponatriemia Ipomagnesiemi

<b>nutrizione</b>			livelli dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), Variazioni di peso		a (vedere paragrafo 4.4). Ipocalcemia associata a ipomagnesiemia; ipopotassiemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disturbi del sonno	Depressione (e gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni, confusione (soprattutto nei pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Mal di testa; Capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi nella visione/ visione offuscata		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea, Nausea / vomito, Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Secchezza delle fauci; Dolore e disturbi addominali			
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; ittero, insufficienza epatocellulare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea/esantema/eruzione; prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson, Sindrome di Lyell, Eritema multiforme, fotosensibilità; Lupus cutaneo subacuto eritematoso (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico</b>		Frattura dell'anca, del polso o della colonna (vedere	Artralgia, Mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di

e del tessuto connettivo		paragrafo 4.4)			alterazioni elettrolitiche
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione verso l'insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

#### Sintomi

Non sono noti sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è risultata ben tollerata.

#### Somministrazione

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

Non vi sono specifiche raccomandazioni terapeutiche per gli eventuali casi di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, tranne per un 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 bloccando specificatamente le pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene trasformato nella sua 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



dell'acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve entro due settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e inibitori del recettore H<sub>2</sub>, il trattamento con il pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e quindi un aumento della gastrina proporzionalmente alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione con altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

I valori della gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'assunzione a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il normale limite superiore. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Un aumento eccessivo, comunque, si verifica solo in casi isolati. Conseguentemente, in una minoranza dei casi di trattamento a lungo termine si è osservato un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, sulla base degli studi condotti fino ad ora, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici riscontrata nell'ambito degli esperimenti condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge già dopo una singola dose orale di 20 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime sono pari a 1-1,5 µg/ml dopo circa 2,0-2,5 ore dopo la somministrazione, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi comprese tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo la somministrazione orale che dopo quella per via endovenosa. La biodisponibilità assoluta delle compresse è del 77% circa. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, la massima concentrazione sierica e quindi la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag time aumenta con l'assunzione concomitante di cibo.

### Distribuzione

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

### Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La via metabolica principale è la demetilazione tramite CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato; le altre vie metaboliche includono l'ossidazione tramite CYP3A4. L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/ora/kg. Si sono verificati rari casi di eliminazione ritardata. A causa del legame specifico del pantoprazolo con le pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è associata ad una azione di durata molto più lunga (inibizione della secrezione acida).

L'eliminazione renale rappresenta la via di escrezione principale (circa l'80%) per i metaboliti del pantoprazolo, la parte restante viene escreta con le feci. Il metabolita principale sia nel siero sia nelle urine è il desmetilpantoprazolo che è coniugato con il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 h) non è maggiore di quella del pantoprazolo.

#### *Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari*

##### *Insufficienza renale ed epatica*

Non è raccomandata alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato in pazienti con insufficienza renale (inclusi pazienti in dialisi). Come osservato nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate. Anche se il metabolita principale ha un'emivita moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e quindi non si verifica accumulo.

Anche se nei pazienti con cirrosi epatica (classi A e B secondo *Child*), i valori di emivita aumentano fino a 3 - 6 ore e i valori di AUC aumentano di un fattore pari a 3-5, la massima concentrazione sierica aumenta solo lievemente di un fattore di 1,3 rispetto a quella dei soggetti sani.

##### *Anziani*

Il lieve aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  riscontrato in un gruppo di volontari anziani rispetto al gruppo dei più giovani è anch'esso clinicamente non rilevante.

##### Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

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

##### *Popolazione pediatrica*

In seguito alla somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, i valori di AUC e  $C_{max}$  sono risultati nell'intervallo dei corrispondenti valori degli adulti.

A seguito della somministrazione di singole dosi ev di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

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

I dati preclinici non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi

convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Nell'ambito di studi di carcinogenesi a due anni condotti nei ratti, sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre sono stati trovati papilloma a cellule squamose nella parte anteriore dello stomaco dei ratti. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici causano la formazione di carcinoidi gastrici è stato oggetto di studi approfonditi, sulla base dei quali si può concludere che si tratta di una reazione secondaria agli elevati livelli sierici di gastrina che si manifestano nei ratti durante il trattamento cronico con alte dosi.

Nell'ambito degli studi a due anni condotti su roditori, è stato osservato un aumento del numero di tumori del fegato nei ratti e nelle femmine di topo e ciò fu attribuito alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

È stato osservato un lieve aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti che ricevevano la dose più elevata (200 mg/kg). La comparsa di queste neoplasie è associata alle modifiche indotte dal pantoprazolo nella degradazione della tirossina nel fegato dei ratti. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono previsti effetti indesiderati a carico delle ghiandole tiroidee.

Negli studi di riproduzione animali, si sono riscontrati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e aumenta con il progredire della gestazione. Conseguentemente, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo

Crospovidone (tipo B)

Sodio carbonato anidro

Sorbitolo (E420)

Calcio stearato

#### Rivestimento

Ipromellosa

Povidone (K25)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Glicole propilenico

Acido metacrilico – copolimero etilacrilato

Sodiolaurilsolfato

Polisorbato 80

Macrogol 6000  
Talco

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

5 anni.

*Contenitore in HDPE:*

Dopo la prima apertura del contenitore, il prodotto deve essere usato entro 3 mesi.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Contenitore: tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (pellicola OPA/Alluminio/PVC film e foglio di alluminio) in una scatola di cartone.  
Confezioni da 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 e 140 compresse gastroresistenti.

Contenitore HDPE con un gel di silicio essiccante in un tappo a vite PP sigillante.

Confezioni 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

### Blister

AIC n. 039127016	7 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127028	14 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127030	15 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127042	28 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127055	30 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127067	56 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127079	60 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127081	84 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127093	100 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 039127105 100x1 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 039127117 112 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 039127129 140 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al

Contenitore

AIC n. 039127131 250 compresse gastroresistenti in contenitore HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 15/07/2009

Data del rinnovo più recente: 22/02/2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Appryo 40 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

sorbitolo: 36 mg/compressa:

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa di colore giallo tendente al marrone chiaro, ovale, leggermente biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Adulti ed adolescenti dai 12 anni ed oltre.*

- Esofagite da reflusso.

*Adulti*

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti e adolescenti di 12 anni ed oltre*

Esofagite da reflusso

Una compressa di Appryo al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse al giorno di Appryo) specialmente quando non si è ottenuta risposta ad altro trattamento. Per il trattamento dell'esofagite da reflusso è normalmente richiesto un periodo di quattro settimane. Se ciò non fosse sufficiente, la guarigione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

*Adulti*

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

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

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

Nella terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di Appryo deve essere assunta un'ora prima della cena. La terapia combinata va generalmente effettuata per 7 giorni e può essere prolungata per altri 7 giorni, fino ad una durata totale di due settimane. Nel caso in cui sia indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo per assicurare la cicatrizzazione dell'ulcera, si deve adottare la dose raccomandata per il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale.

Se non è proponibile la terapia combinata, ad esempio il paziente è risultato negativo ad *H. pylori*, si applichino le seguenti linee guida per la monoterapia con Appryo:

#### Trattamento di ulcera gastrica

Una compressa di Appryo al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Appryo al giorno) in special modo quando non si sia ottenuta risposta ad altro trattamento. Per il trattamento dell'ulcera gastrica è normalmente richiesto un periodo di quattro settimane. Se ciò non fosse sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

#### Trattamento di ulcera duodenale

Una compressa di Appryo al giorno.

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

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

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger –Ellison e degli altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di Appryo 40 mg). In seguito, il dosaggio può essere aumentato o ridotto secondo necessità sulla base di valutazioni strumentali della secrezione acida individuale. Con dosaggi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere. È possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg di pantoprazolo ma per periodi non superiori a quanto

necessario per ottenere un controllo adeguato della secrezione acida.

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

#### Particolari gruppi di pazienti

##### Pazienti anziani

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

##### Compromissione epatica

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

##### Danno renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Appryo non deve essere utilizzato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con insufficienza renale, poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Appryo nel trattamento combinato di questi pazienti.

##### Popolazione pediatrica

###### Bambini al di sotto dei 12 anni di età

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

##### Modalità di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

##### Compromissione epatica

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

##### Terapia combinata

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



### Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi della neoplasia gastrica e può ritardare la diagnosi.

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quanto si sospetta o è confermata, la presenza di ulcera gastrica, deve essere esclusa la natura maligna.

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

### 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).

### Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Nei pazienti affetti dalla sindrome di Zollinger-Ellison e da altre condizioni patologiche ipersecretoria caratterizzate 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) come conseguenza di ipo- o acloridria.

Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per riducono l'assorbimento della vitamina B12 o se vengono osservati i relativi sintomi clinici.

### Trattamento a lungo termine

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

### Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con Appryo può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali, causate da batteri come *Salmonella* e *Campylobacter* e *C. difficile*.

### Ipomagnesiemia

Nei pazienti trattati con PPI come pantoprazolo per almeno 3 mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno, è stata riferita grave ipomagnesiemia. Possono verificarsi gravi manifestazioni di ipomagnesiemia quali affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, ma possono iniziare in maniera insidiosa ed essere trascurati. In gran parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesiemia è migliorata dopo l'integrazione di magnesio e l'interruzione del PPI.

Per i pazienti per i quali è previsto un trattamento prolungato o che assumono PPI con digossina o altri medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad es. diuretici), il personale medico deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

### Fratture dell'osso

Gli inibitori della pompa protonica, in particolare se usati a dosi elevate e per lunghi periodi (>1 anno), possono aumentare in misura modesta il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna, principalmente negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio globale di frattura del 10-40%. Parte di questo aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere cure in base alle attuali

linee guida cliniche e devono assumere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

#### Lupus cutaneo subacuto eritematoso (SCLE)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati con casi molto rari di SCLE. In caso di lesioni, soprattutto nelle zone della pelle esposte al sole, e se accompagnati da artralgia, il paziente deve prontamente richiedere assistenza medica e il medico deve prendere in considerazione l'interruzione di Appryo. SCLE dopo un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio di SCLE 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 Appryo 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

Appryo contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

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

#### Medicinali con farmacocinetica di assorbimento del pH dipendente

A causa della inibizione marcata e di lunga durata 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 concomitante 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 giudicata inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (per es. carica virale). Non deve essere superata una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno. Potrebbe essere necessario adattare la dose degli inibitori della proteasi HIV.

#### Anticoagulanti cumarinici (fencoprumone o warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fencoprumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fencoprumone o INR. Tuttavia, sono stati riportati 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

E' stato riportato che l'uso concomitante di metotressato ad alte dosi (ad es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica in alcuni pazienti aumenta i livelli di metotressato. Pertanto in situazioni in cui il metotressato viene utilizzato ad alte dosi, ad esempio cancro e psoriasi, può

essere necessario considerare una sospensione temporanea del pantoprazolo.

#### Altri studi di interazione

Il pantoprazolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione tramite CYP2C19; le altre vie metaboliche includono l'ossidazione tramite CYP3A4.

Gli studi di interazione condotti su medicinali anch'essi metabolizzati tramite questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel e etinilestradiolo non hanno evidenziato 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 vasta serie di studi di interazione dimostrano che il pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate da CYP1A2 (come caffeina, teofillina), da CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), da CYP2D6 (come metoprololo), da CYP2E1 (come etanolo) e non interferisce con l'assorbimento della digossina mediato dalle p-glicoproteine.

Non si sono osservate interazioni durante la somministrazione concomitante di antiacidi.

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

#### 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 insufficienza 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 Appryo 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 riportata 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/astenersi dall'assunzione di Appryo deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con Appryo per la madre.

### Fertilità

Non c'è stata alcuna evidenza di 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 manifestare reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

La seguente tabella elenca le reazioni avverse riportate con il pantoprazolo secondo la 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  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ );
- Molto raro ( $< 1/10000$ ),
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

All'interno di ogni gruppo, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Tabella 1. Reazioni avverse con il pantoprazolo nelle sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing

<b>Frequenza Classificazione Per sistemi e per organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia, Leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Iipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della			Iperlipidemia ed aumento dei		Iponatriemia Ipomagnesiemi

nutrizione			livelli dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), Variazioni di peso		a (vedere paragrafo 4.4). Ipocalcemia associata a ipomagnesiemia; ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni, Confusione (soprattutto nei pazienti predisposti, così come il peggioramento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Disturbi del sistema nervoso		Mal di testa; capogiro	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie oculari			Disturbi nella visione/ visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea, nausea / vomito, distensione addominale e gonfiore; Stipsi; secchezza delle fauci; Dolore e disagio addominali			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare, ittero, insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea/ esantema/ eruzione, prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, Fotosensibilità; Lupus cutaneo subacuto eritematoso (vedere

					paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di alterazioni elettrolitiche
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione verso l'insufficienza renale)
Patologie dell'apparato produttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea, Edema periferico		

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non sono noti sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è risultata ben tollerata.

### Somministrazione

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

Non vi sono specifiche raccomandazioni terapeutiche per gli eventuali casi di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, tranne per un trattamento sintomatico e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco-terapeutica: 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 bloccando specificatamente le pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene trasformato nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali dove inibisce l'enzima  $H^+$ ,  $K^+$  ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione dell'acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve entro due settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e inibitori del recettore  $H_2$ , il trattamento con il pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e quindi un aumento della gastrina proporzionalmente alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione con altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

I valori della gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'assunzione a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il normale limite superiore. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Un aumento eccessivo, comunque, si verifica solo in casi isolati. Conseguentemente, in una minoranza dei casi di trattamento a lungo termine si è osservato un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, sulla base degli studi condotti fino ad ora, nell'uomo non è stata osservata la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici riscontrata nell'ambito degli esperimenti condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge già dopo una singola dose orale di 40 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime sono pari a 2-3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  dopo circa 2,5 ore dopo la somministrazione, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi compreso tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo la somministrazione orale che dopo quella per via

endovenosa.

La biodisponibilità assoluta delle compresse è del 77% circa. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, la massima concentrazione sierica e quindi la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag time aumenta con l'assunzione concomitante di cibo.

#### Distribuzione

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

#### Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La via metabolica principale è la demetilazione tramite CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato; le altre vie metaboliche includono l'ossidazione tramite CYP3A4. L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/ora/kg. Si sono verificati rari casi di eliminazione ritardata. A causa del legame specifico del pantoprazolo con le pompe protoniche della cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è associata ad una azione di durata molto più lunga (inibizione della secrezione acida).

L'eliminazione renale rappresenta la via di escrezione principale (circa l'80%) per i metaboliti del pantoprazolo, la parte restante viene escreta con le feci. Il metabolita principale nel siero e nelle urine è il demetilpantoprazolo che è coniugato con il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più lunga di quella del pantoprazolo.

#### *Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari*

##### *Insufficienza renale ed epatica*

Non è raccomandata alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato in pazienti con insufficienza renale (inclusi pazienti in dialisi). Come osservato nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate. Anche se il metabolita principale ha un'emivita moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e quindi non si verifica accumulo.

Anche se nei pazienti con cirrosi epatica (classi A e B secondo *Child*), i valori di emivita aumentano fino a 7 - 9 ore e i valori di AUC aumentano di un fattore di 5-7, la massima concentrazione sierica aumenta solo modestamente di un fattore di 1,5 rispetto a quella dei soggetti sani.

##### *Anziani*

Un lieve aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  riscontrato in un gruppo di volontari anziani rispetto al gruppo dei più giovani è anch'esso clinicamente non rilevante.

##### *Altri gruppi particolari*

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza dell'enzima funzionale CYP2C19 e sono chiamati "metabolizzatori lenti". In queste persone, il metabolismo del pantoprazolo è probabilmente catalizzato principalmente da CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di pantoprazolo 40 mg, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata sei volte più elevata nei metabolizzatori lenti che nei soggetti che hanno un enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche era aumentato di circa il 60%. Queste evidenze non hanno implicazioni sulla posologia di pantoprazolo.

##### *Popolazione pediatrica*

In seguito alla somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini



di età compresa tra 5 e 16 anni, i valori di AUC e  $C_{max}$  sono risultati nell'intervallo dei corrispondenti valori degli adulti.

A seguito della somministrazione di singole dosi ev di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nell'ambito di studi di carcinogenesi a due anni condotti nei ratti, sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, sono stati trovati papilloma a cellule squamose nella parte anteriore dello stomaco dei ratti. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici causano la formazione di carcinoidi gastrici è stato oggetto di studi approfonditi, sulla base dei quali si può concludere che si tratta di una reazione secondaria agli elevati livelli sierici di gastrina che si manifestano nei ratti durante il trattamento cronico con alte dosi. Nell'ambito degli studi a due anni condotti su roditori, è stato osservato un aumento del numero di tumori del fegato nei ratti e nelle femmine di topo e ciò fu attribuito alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

È stato osservato un lieve aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti che ricevevano la dose più elevata (200 mg/kg). La comparsa di queste neoplasie è associata alle modifiche indotte dal pantoprazolo nella degradazione della tirossina nel fegato dei ratti. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono previsti effetti indesiderati a carico delle ghiandole tiroidee.

Negli studi di riproduzione animali, si sono riscontrati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

Gli studi non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e aumenta con il progredire della gestazione. Conseguentemente, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Mannitolo

Crospovidone (tipo B)

Sodio carbonato anidro

Sorbitolo (E420)

Calcio stearato

#### Rivestimento

Ipromellosa

Povidone (K25)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)  
Glicole propilenico  
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato  
Sodiolaurilsolfato  
Polisorbato 80  
Macrogol 6000  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

*Contenitore in HDPE:*

Dopo la prima apertura del contenitore, il prodotto deve essere usato entro 3 mesi.

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

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

Contenitore: tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

Confezioni da 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 e 140 compresse gastroresistenti.

Contenitore HDPE con un gel di silicio essiccante in un tappo a vite PP sigillante.

Confezioni 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**

### Blister

AIC n. 039127156	7 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127168	14 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127170	15 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127182	28 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 039127194	30 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127206	56 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127218	60 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127220	84 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127232	100 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127244	100x1 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127257	112 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 039127269	140 compresse gastroresistenti in blister OPA/Al/PVC/Al

Contenitore

AIC n. 039127143	250 compresse gastroresistenti in contenitore HDPE
------------------	----------------------------------------------------

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

Data della prima autorizzazione: 15/07/2009

Data del rinnovo più recente: 22/02/2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**