

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Mylan Generics 20 mg Compresse Gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

Ciascuna compressa gastroresistente contiene 19,06 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita di forma oblunga e di colore da giallo a ocrea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti di 12 anni di età e oltre

Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo.

Per il trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso.

Adulti

Prevenzione di ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio con necessità di trattamento continuo con FANS (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose raccomandata

Adulti e adolescenti di 12 anni di età e oltre

Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo

La dose orale raccomandata è una compressa gastroresistente di Pantoprazolo Mylan Generics 20 mg al giorno. Il sollievo dai sintomi compare solitamente entro 2-4 settimane. Qualora ciò non fosse sufficiente, la guarigione dai sintomi avviene solitamente con ulteriori 4 settimane di cura. Una volta ottenuto il sollievo dai sintomi, è possibile controllarne la recidiva usando un regime al bisogno di una compressa da 20 mg una volta al giorno, assumendo una compressa quando si renda necessario. Nel caso in cui non sia possibile mantenere un controllo soddisfacente dei sintomi con il trattamento al bisogno, è possibile prendere in considerazione il passaggio alla terapia a lungo termine.

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 Pantoprazolo Mylan Generics 20 mg al giorno. In caso di recidiva, la dose viene aumentata a 40 mg di pantoprazolo al giorno. Per questa evenienza è disponibile Pantoprazolo Mylan Generics compresse gastroresistenti da 40 mg. Dopo la scomparsa della recidiva è possibile ridurre nuovamente il dosaggio a pantoprazolo 20 mg.

Adulti

Prevenzione di ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio con necessità di trattamento continuo con FANS.

La dose orale raccomandata è una compressa gastroresistente di Pantoprazolo Mylan Generics 20 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica di età inferiore ai 12 anni

Pantoprazolo Mylan Generics non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse gastroresistenti non devono essere né masticate né frantumate, e devono essere inghiottite intere con un po' d'acqua prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione epatica

Durante il trattamento con pantoprazolo, in particolar modo nel trattamento a lungo termine, nei pazienti con compromissione epatica grave si devono mantenere sotto regolare controllo i livelli degli enzimi epatici. In caso di innalzamento dei livelli enzimatici epatici il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

L'utilizzo di Pantoprazolo 20 mg per la prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitata ai pazienti che necessitano di un

trattamento continuativo con FANS e presentano un aumento nel rischio di sviluppo di complicazioni gastrointestinali. L'aumento nel rischio deve essere valutato conformemente ai fattori di rischio individuali, per es. età superiore a 65 anni, anamnesi di ulcera gastrica o duodenale o sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

Neoplasia gastrica

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

Devono essere prese in considerazione ulteriori indagini se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV

Non è raccomandata la co-somministrazione di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Influenza sull'assorbimento della Vitamina B12

Il pantoprazolo, come tutti i medicinali che bloccano la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento di vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. È necessario tenerne conto nei pazienti con riduzione delle riserve organiche o fattori di rischio per una riduzione nell'assorbimento di vitamina B12 sottoposti a trattamento a lungo termine.

Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, in particolar modo se il periodo di trattamento supera l'anno, i pazienti devono essere mantenuti sotto stretto controllo medico.

Infezioni gastrointestinali causati da batteri

Il trattamento con pantoprazolo può causare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad es. *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

Il pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), potrebbe causare l'aumento della conta batterica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale.

Ipomagnesemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come il pantoprazolo, in pazienti trattati con per almeno tre mesi, e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesemia. Gravi sintomi di ipomagnesemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesemia (ad es. diuretici).

Aumento del rischio di fratture

Gli inibitori della 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 della pompa protonica possono 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 non frequenti di LECS. In caso di lesioni, soprattutto nelle zone della pelle esposte al sole e se accompagnati da artralgia, il paziente deve chiedere subito un aiuto medico e l'operatore sanitario deve considerare l'interruzione di pantoprazolo. Un LECS dopo un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio 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 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.

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH A causa della profonda e lunga durata di inibizione della secrezione gastrica, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri farmaci dove il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, per esempio alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della proteasi dell'HIV La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la combinazione degli inibitori della proteasi dell'HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale). Non deve essere superata una dose di 20mg di pantoprazolo al giorno. È necessario aggiustare il dosaggio degli inibitori della proteasi dell'HIV. *Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)*

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o dell'INR. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento del tempo di protrombina e INR nei pazienti in trattamento con PPI e warfarin o fenprocumone in concomitanza. Incrementi dell'INR e tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale, e persino al decesso. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono avere bisogno di essere monitorati per aumento dell'INR e tempo di protrombina.

Metotressato

E' stato riportato che l'uso concomitante di alte dosi di metotressato (es. 300 mg) insieme a inibitori di pompa protonica, aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Nella somministrazione di metotressato ad alte dosi, per ad esempio cancro o psoriasi, può essere necessario considerare una sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazione

Il pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La via metabolica principale è la demetilazione attraverso il CYP2C19, ed altre vie metaboliche comprendono l'ossidazione da CYP3A4.

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

Un'interazione di pantoprazolo con altri prodotti o composti medicinali, che vengono metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico, non può essere esclusa.

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

Non è stata rilevata alcuna interazione con gli antiacidi somministrati in associazione.

Sono stati anche effettuati studi di interazione somministrando contemporaneamente pantoprazolo con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo e amoxicillina). Non è stata rilevata alcuna interazione clinicamente rilevante.

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19:

Inibitori del CYP2C19 come fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Una riduzione della dose può essere considerata per i pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo, o quelli con compromissione epatica.

Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina e erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di PPI che vengono metabolizzate attraverso tali sistemi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1000 gravidanze esposte) indica che pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

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

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di pantoprazolo durante la gravidanza.

Allattamento

Studi effettuati sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con pantoprazolo deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con pantoprazolo per le donne.

Fertilità

Non c'è stata evidenza di alterata fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Si possono verificare effetti indesiderati quali capogiri e disturbi visivi (vedere il paragrafo 4.8). In tali condizioni, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Circa il 5% dei pazienti può avere reazioni avverse (ADR). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono diarrea e mal di testa, entrambe verificatesi in circa l'1% dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse riportate con pantoprazolo, classificati secondo la seguente frequenza di classificazione:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100 < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

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

Frequenza / Classe di Organi e Sistemi	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 nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi e colesterolo); alterazioni del peso		Iponatriemia Ipomagnesemia, (vedere paragrafo 4.4), Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia, Ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazione, Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, Vertigini	Alterazione del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista/visione offuscata		

Patologie gastrointestinali	Polipi alla ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e flatulenza; Stipsi; secchezza della bocca, dolore addominale e malessere			
Patologie epatobiliari		Aumentati enzimi epatici (transaminasi/ γ -GT)	Bilirubina aumentata		Danno epatocellulare, ittero, alterazione epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea/esantema/eruzione; prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens Johnson; sindrome di Lyell, eritema multiforme, Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS), fotosensibilità
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 ad insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, fatica, 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/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

Sono state somministrate dosi fino a 240 mg per via endovenosa nel corso di 2 minuti, che sono state ben tollerate. Dato che il pantoprazolo è altamente legato alle proteine plasmatiche, non viene facilmente dializzato.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: 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 tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito alla sua forma attiva nei canalicoli acidi delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale nella produzione di acido cloridrico nello stomaco.

L'inibizione è dose-dipendente e influisce sia sulla secrezione acida basale sia su quella stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo causa una riduzione dell'acidità nello stomaco e pertanto un aumento nella gastrina proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Dato che il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al livello del recettore cellulare, la sostanza può influire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è identico indipendentemente dalla via di somministrazione del prodotto (orale o endovenosa).

Effetti farmacodinamici Durante il trattamento con pantoprazolo i livelli di gastrina a digiuno aumentano. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi non superano i limiti superiori della norma. Durante i trattamenti a lungo termine, i livelli di gastrina, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Tuttavia l'aumento è eccessivo solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine si osserva in rari casi nello stomaco un aumento da lieve a moderato nel numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, nell'essere umano non è stata osservata alcuna formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici (vedere paragrafo 5.3), come è stato rilevato in esperimenti su animali.

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente, e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono già dopo una singola dose orale di 20 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime (intorno a 1-1,5 µg/ml) vengono raggiunte 2,0-2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Le caratteristiche farmacocinetiche non variano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo somministrazione orale sia per via endovenosa. La biodisponibilità assoluta delle compresse è del 77% circa. L'assunzione concomitante di cibo non influenza né AUC né concentrazione sierica massima e, quindi,

nemmeno la biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di latenza viene aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La via metabolica principale è la demetilazione tramite CYP2C19 con successivo coniugazione di solfato, altre vie metaboliche includono l'ossidazione tramite CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita terminale è di circa 1 ora e la clearance è di circa 0,1 l/h/Kg. Ci sono stati alcuni casi di soggetti con ritardo nell'eliminazione. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è correlata con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto superiore.

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

Popolazioni Speciali

Metabolizzatori lenti Circa il 3% della popolazione europea manca dell'enzima funzionale CYP2C19 e sono chiamati metabolizzatori lenti. In questi individui il metabolismo del pantoprazolo è probabilmente principalmente catalizzata dal CYP3A4. Dopo una singola somministrazione di una dose di 40 mg pantoprazolo, l'area media sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica era di circa 6 volte maggiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). La concentrazione plasmatica media al picco risultavano aumentate di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia di pantoprazolo.

Danno renale

Non è necessaria alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato a pazienti con funzione renale ridotta (compresi i pazienti in dialisi). Come nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Il pantoprazolo è scarsamente dializzabile.

Compromissione epatica

Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione continua ad essere rapida e pertanto 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 massime del farmaco aumentano solo modestamente, di 1,3 volte rispetto ai soggetti sani.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

A seguito della somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 5-16 anni, l'AUC e la C_{max} erano nella gamma dei valori corrispondenti negli adulti. Dopo la somministrazione di un'unica dose e.v. di 0,8 o di 1.6 mg/Kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2-16 anni non c'è stata 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 degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali di farmacologia, tossicità per dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di cancerogenicità della durata di due anni nel ratto sono state rilevate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, nella parte superiore dello stomaco dei ratti sono stati rilevati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico.

Nello studio a 2 anni sui roditori è stato osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti (in un solo studio sul ratto) e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione epatica del pantoprazolo.

È stato osservato un leggero aumento nelle alterazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). 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 ci si attendono effetti nocivi sulle ghiandole tiroidee.

In studi sulla riproduzione animale, i segni di una leggera fetotossicità sono stati osservati a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna influenza negativa sulla fertilità, né effetti teratogeni.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento colorato (OPADRY II 85F32097 Giallo)

Alcool polivinilico
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Talco
Ferro ossido giallo (E-172)
Giallo di chinolina (E104)

Compresa gastroresistente

Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80
Copolimero acido metacrilico-etil acrilato
Trietilcitrato
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone in HPDE: 36 mesi

Blister Alu/Alu: 30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconi HDPE: Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.–Conservare nel contenitore originale-

Blister Alu/Alu: non conservare a temperatura superiore a 30° C.–Conservare nel contenitore originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in HDPE con tappo a vite contenente una capsula essiccante (LDPE).

Blister Alu/Alu con disidratante incorporato confezionato in astucci di cartone.

Dimensioni della confezione: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

Italia

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

“20 mg compresse gastroresistenti”, 7 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834014

“20 mg compresse gastroresistenti”, 14 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834026

“20 mg compresse gastroresistenti”, 15 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834038

“20 mg compresse gastroresistenti”, 28 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834040

“20 mg compresse gastroresistenti”, 30 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834053

“20 mg compresse gastroresistenti”, 50 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834065

“20 mg compresse gastroresistenti”, 56 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834077

“20 mg compresse gastroresistenti”, 60 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834089

“20 mg compresse gastroresistenti”, 100 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834091

“20 mg compresse gastroresistenti”, 250 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834103

“20 mg compresse gastroresistenti”, 7 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834216

“20 mg compresse gastroresistenti”, 14 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834228

“20 mg compresse gastroresistenti”, 15 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834230

“20 mg compresse gastroresistenti”, 28 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834242

“20 mg compresse gastroresistenti”, 30 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834255

“20 mg compresse gastroresistenti”, 50 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834267

“20 mg compresse gastroresistenti”, 56 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834279

“20 mg compresse gastroresistenti”, 60 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834281

“20 mg compresse gastroresistenti”, 100 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834293

“20 mg compresse gastroresistenti”, 250 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834305

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Mylan Generics 40 mg Compresse Gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

Ciascuna compressa gastroresistente contiene 38,12 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita di forma oblunga e di colore da giallo pallido a ocra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti di 12 anni di età e oltre

-Esofagite da reflusso

Adulti

-Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), in combinazione con un'appropriata terapia antibiotica nei pazienti con ulcere associate *H. pylori*.

- Ulcera gastrica e duodenale.

- Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose raccomandata

Adulti e adolescenti di 12 anni di età e oltre

Esofagite da reflusso

Una compressa di Pantoprazolo Mylan Generics al giorno. In singoli casi la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di Pantoprazolo Mylan Generics al giorno), soprattutto quando non vi è stata alcuna risposta ad altri trattamenti. Di solito è necessario un periodo di 4 settimane per il trattamento dell'esofagite da reflusso. Se non è sufficiente, la guarigione di solito viene raggiunta entro ulteriori 4 settimane.

Adulti

Eradicazione di H. pylori in combinazione con due antibiotici appropriati

Nei pazienti *H. pylori* positivi con ulcere gastriche e duodenali, l'eradicazione del germe deve essere ottenuta con una terapia combinata. È necessario prendere in considerazione le direttive locali ufficiali (per es. raccomandazioni nazionali) relative alla resistenza batterica e all'utilizzo e prescrizione appropriati dei farmaci antibatterici. A seconda del modello di resistenza, le seguenti combinazioni possono essere raccomandate per l'eradicazione di *H. pylori*:

- a) una compressa di pantoprazolo due volte al giorno
+ amoxicillina 1000 mg due volte al giorno
+ claritromicina 500 mg due volte al giorno

- b) una compressa di pantoprazolo 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) una compressa di Pantoprazolo due volte al giorno
+ amoxicillina 1000 mg due volte al giorno
+ metronidazolo (o tinidazolo 500 mg) 400-500 mg due volte al giorno

In terapia di combinazione per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di pantoprazolo deve essere presa 1 ora prima del pasto serale. La terapia di combinazione è implementata per 7 giorni in generale e può essere prolungata per altri 7 giorni fino a una durata totale di due settimane. Se, per garantire la guarigione delle ulcere, è indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo, deve essere considerata la raccomandazione per la dose per le ulcere duodenali e gastriche.

Se la terapia di combinazione non è un'opzione, ad esempio se il paziente è risultato negativo per dell'*H. pylori*, le linee guida di dose si applicano per la monoterapia con Pantoprazolo:

Trattamento dell'ulcera gastrica

Una compressa di pantoprazolo al giorno. In singoli casi la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di pantoprazolo al giorno), soprattutto quando non vi è stata alcuna risposta ad altri trattamenti. Per il trattamento delle ulcere gastriche è solitamente necessario un periodo di quattro settimane. Qualora ciò non fosse sufficiente, la guarigione avviene solitamente con ulteriori 4 settimane di cura.

Trattamento dell'ulcera duodenale

Una compressa di pantoprazolo al giorno. In singoli casi la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di pantoprazolo al giorno), soprattutto quando non vi è stata alcuna risposta ad altri trattamenti. Le ulcere duodenali generalmente guariscono entro due settimane. Qualora un periodo di trattamento di due settimane si riveli insufficiente, nella quasi totalità dei casi la guarigione avviene con altre due settimane di cura.

Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni di ipersecrezione

Nel trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni di ipersecrezione, i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg al giorno (2 compresse gastroresistenti di Pantoprazolo Mylan Generics 40 mg). La dose può quindi essere aumentata o diminuita come necessario utilizzando le misurazioni della secrezione acida gastrica come guida. Con dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa e somministrata due volte al giorno. È possibile un innalzamento temporaneo della dose al di sopra di 160 mg pantoprazolo, ma per un controllo adeguato dell'acidità non deve essere applicato più a lungo del necessario.

La durata del trattamento nella sindrome di Zollinger-Ellison e in altre condizioni patologiche di ipersecrezione non è limitata e deve essere adattata conformemente alle necessità cliniche.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni

Pantoprazolo non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni a causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Una dose giornaliera di pantoprazolo 20 mg (1 compressa di pantoprazolo 20 mg) non deve essere superata in pazienti con compromissione epatica grave. Pantoprazolo non deve essere utilizzato in associazione nel

trattamento per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave, poiché in questo momento non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza del pantoprazolo nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con funzione renale compromessa. Pantoprazolo non deve essere utilizzato in associazione nel trattamento per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con funzione renale compromessa dato che attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza del pantoprazolo in associazione per questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse non devono essere né masticate né frantumate, e devono essere inghiottite intere con un po' d'acqua un'ora prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o dei partners di combinazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione epatica

Durante il trattamento con pantoprazolo, in particolar modo nel trattamento a lungo termine, nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica si devono mantenere sotto regolare controllo i livelli degli enzimi epatici. In caso di innalzamento dei livelli enzimatici epatici il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Terapia di associazione

In caso di terapia di associazione è necessario osservare le indicazioni dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di tutti i medicinali interessati.

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

Devono essere considerate ulteriori indagini se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV

Non è raccomandata la co-somministrazione di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Influenza sull'assorbimento di Vitamina B12

Nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione che necessitano di un trattamento a lungo termine pantoprazolo, come tutti i farmaci che bloccano la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Tali condizioni devono essere prese in considerazione in pazienti con riserve corporee ridotte o fattori di rischio per ridotto assorbimento di vitamina B12 nella terapia a lungo termine o in caso di rilevamento dei rispettivi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

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

Infezioni gastrointestinali causati da batteri

Il trattamento con pantoprazolo può causare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

Il Pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), potrebbe aumentare la conta batterica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore.

Ipomagnesemia

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come il pantoprazolo, in pazienti trattati con per almeno tre mesi, e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesemia. Gravi sintomi di ipomagnesemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesemia (ad es. diuretici).

Aumento del rischio di fratture

Gli inibitori della 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 della pompa protonica possono 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 non frequenti di LECS. In caso di lesioni, soprattutto nelle zone della pelle esposte al sole e se accompagnati da artralgia, il paziente deve chiedere subito un aiuto medico e l'operatore sanitario deve considerare l'interruzione di pantoprazolo. Un LECS dopo un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio 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 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.

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH A causa della profonda e lunga durata di inibizione della secrezione gastrica, Pantoprazolo Mylan Generics 20 mg compresse gastroresistenti può interferire con l'assorbimento di altri farmaci dove il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, per esempio alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della proteasi dell'HIV La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la combinazione degli inibitori della proteasi dell'HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale). Non deve essere superata una dose di 20mg di pantoprazolo al giorno. È necessario aggiustare il dosaggio degli inibitori della proteasi dell'HIV.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o dell'INR. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento del tempo di protrombina e INR nei pazienti in trattamento con PPI e warfarin o fenprocumone in concomitanza. Incrementi dell'INR e tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale, e persino al decesso. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono avere bisogno di essere monitorati per aumento dell'INR e tempo di protrombina.

Metotressato

E' stato riportato che l'uso concomitante di alte dosi di metotressato (es. 300 mg) insieme a inibitori di pompa protonica, aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Nella somministrazione di metotressato ad alte dosi, per esempio cancro e psoriasi, può essere necessario considerare una sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazione

Il pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La via metabolica principale è la demetilazione attraverso il CYP2C19, ed altre vie metaboliche comprendono l'ossidazione da CYP3A4.

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

Un'interazione di pantoprazolo con altri prodotti o composti medicinali, che vengono metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico, non può essere esclusa.

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

Non è stata rilevata alcuna interazione con gli antiacidi somministrati in associazione.

Sono stati anche effettuati studi di interazione somministrando contemporaneamente pantoprazolo con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo e amoxicillina). Non è stata rilevata alcuna interazione clinicamente rilevante.

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19:

Inibitori del CYP2C19 come fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Una riduzione della dose può essere considerata per i pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo, o quelli con compromissione epatica.

Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina e erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di PPI che vengono metabolizzate attraverso tali sistemi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1000 gravidanze esposte) indica che pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Pantoprazolo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

Allattamento al seno

Studi effettuati sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con pantoprazolo deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con pantoprazolo per le donne.

Fertilità

Non c'è stata evidenza di alterata fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Si possono verificare reazioni farmacologiche avverse quali capogiri e disturbi visivi (vedere il paragrafo 4.8). In tali condizioni, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Circa il 5% dei pazienti può avere reazioni avverse (ADR). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono diarrea e mal di testa, entrambe verificatesi in circa l'1% dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse riportate con pantoprazolo, classificati secondo la seguente frequenza di classificazione:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100 < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

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

Frequenza/Classe di Organi e Sistemi	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 nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi e colesterolo); alterazioni del peso		Iponatriemia Ipomagnesemia (Vedere paragrafo 4.4) Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia, Ipotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazione, Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, Vertigini	Alterazione del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi alla ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e flatulenza; Stipsi; secchezza della bocca, dolore addominale e malessere			
Patologie epatobiliari		Aumentati enzimi epatici (transaminasi/ γ -GT)	Bilirubina aumentata		Danno epatocellulare, ittero, alterazione epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea/esantema/eruzione; prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens Johnson; sindrome di Lyell, eritema multiforme, Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS),

					fotosensibilità
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 ad insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, fatica, 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/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

Sono state somministrate dosi fino a 240 mg per via endovenosa nel corso di 2 minuti, che sono state ben tollerate. Dato che pantoprazolo è altamente legato alle proteine plasmatiche, non viene facilmente dializzato.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: 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 tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito alla sua forma attiva nei canalicoli produttori di acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale nella produzione di acido cloridrico nello stomaco.

L'inibizione è dose-dipendente e influisce sia sulla secrezione acida basale sia su quella stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo causa una riduzione dell'acidità nello

stomaco e pertanto un aumento della gastrina proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Dato che il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al livello del recettore cellulare, la sostanza può influire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è identico indipendentemente dalla via di somministrazione del prodotto (orale o endovenosa).

Efficacia clinica e sicurezza

Durante il trattamento con pantoprazolo i livelli di gastrina a digiuno aumentano. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi non superano i limiti superiori della norma. Durante i trattamenti a lungo termine, i livelli di gastrina, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Tuttavia l'aumento è eccessivo solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine si osserva in rari casi nello stomaco un aumento da lieve a moderato nel numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, nell'essere umano non è stata osservata alcuna formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici (vedere paragrafo 5.3), come è stata rilevata in esperimenti su animali.

Sulla base degli studi negli animali, non si può escludere l'influenza dei trattamenti con pantoprazolo a lungo termine - superiori a un anno - sui parametri endocrini della tiroide.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente, e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono già dopo una singola dose orale di 40 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime (intorno a 2-3 µg/ml) vengono raggiunte circa 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

Le caratteristiche farmacocinetiche non variano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo somministrazione orale sia per via endovenosa. La biodisponibilità assoluta delle compresse è del 77% circa. L'assunzione concomitante di cibo non influenza né AUC né concentrazione sierica massima e, quindi, nemmeno la biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di latenza viene aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La via metabolica principale è la demetilazione tramite CYP2C19 con successivo coniugazione di solfato, altra via metabolica include l'ossidazione tramite CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/ora/kg. Sono stati osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle

pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è correlata alla durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto superiore.

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

Popolazioni Speciali

Metabolizzatori lenti Circa il 3% della popolazione europea manca dell'enzima funzionale CYP2C19 e sono chiamati metabolizzatori lenti. In questi individui il metabolismo del pantoprazolo è probabilmente principalmente catalizzata dal CYP3A4. Dopo una singola somministrazione di una dose di 40 mg pantoprazolo, l'area media sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica era di circa 6 volte maggiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). La concentrazione plasmatica media al picco risultavano aumentate di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia di pantoprazolo.

Danno renale

Non è necessaria alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato a pazienti con funzione renale ridotta (compresi i pazienti in dialisi). Come nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Il pantoprazolo è scarsamente dializzabile.

Compromissione epatica

Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2/3 ore), l'escrezione continua ad essere rapida e pertanto 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 massime del farmaco aumentano solo modestamente, di 1,5 volte rispetto ai soggetti sani.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

A seguito della somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 5-16 anni, l'AUC e la C_{max} erano nella gamma dei valori corrispondenti negli adulti.

Dopo la somministrazione di un'unica dose e.v. di 0,8 o di 1.6 mg/Kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2-16 anni, non c'è stata 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 degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità per dosi ripetute e genotossicità.

In uno studio di cancerogenicità della durata di due anni nel ratto sono state rilevate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, nella parte superiore dello stomaco dei ratti sono stati rilevati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico.

Nello studio a 2 anni sui roditori è stato osservato un aumento nel numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione epatica di pantoprazolo.

E' stato osservato un leggero aumento nelle alterazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni indotte da pantoprazolo nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non ci si attendono effetti nocivi sulle ghiandole tiroidee.

In studi sulla riproduzione animale, i segni di una leggera fetotossicità sono stati osservati a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna influenza negativa sulla fertilità, né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e 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

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento colorato (OPADRY II 85F32029 Giallo)

Alcool polivinilico
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Talco
Ferro ossido giallo (E-172)

Compresa gastroresistente

Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80
Copolimero acido metacrilico-etil acrilato
Trietilcitrato
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone in HDPE: 48 mesi
Blister Alu/Alu: 36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone in HDPE : Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.
Conservare nel contenitore originale.
Blister Alu/Alu: non conservare a temperatura superiore a 30 °C.–Conservare nel contenitore originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in HDPE con tappo a vite contenente una capsula essiccante (LDPE)
Blister Alu/Alu con disidratante incorporato confezionato in astucci di cartone.

Dimensioni della confezione: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alle leggi locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

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

- “40 mg compresse gastroresistenti”, 7 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834115
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 14 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834127
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 15 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834139
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 28 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834141
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 30 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834154
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 50 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834166
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 56 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834178
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 60 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834180
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 100 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834192
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 250 compresse in flacone HDPE - AIC n. 038834204
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 7 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834317
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 14 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834329
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 15 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834331
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 28 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834343
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 30 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834356
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 50 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834368
- “40 mg compresse gastroresistenti”, 56 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834370

“40 mg compresse gastroresistenti”, 60 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834382

“40 mg compresse gastroresistenti”, 100 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834394

“40 mg compresse gastroresistenti”, 250 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038834406

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO