

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Mylan 20 mg Compresse Gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 22,550 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato, equivalente a 20 mg di pantoprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita con film di colore giallo scuro, ovali, di circa 4.3 mm x 8.4 mm, biconvesse, che sono prive di scritte su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti dai 12 anni di età:

Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo

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

Adulti:

Prevenzione delle ulcere gastro-duodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nei pazienti a rischio che necessitano di trattamento continuo con i FANS (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose raccomandata

Adulti e adolescenti dai 12 anni di età:

Trattamento dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo

La dose raccomandata è una compressa gastroresistente di Pantoprazolo Mylan 20 mg al giorno. Il sollievo dai sintomi compare solitamente entro 2-4 settimane. Se questo non è sufficiente, il sollievo dai sintomi sarà raggiunto normalmente entro 4 settimane ulteriori di trattamento.

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, 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 20 mg al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questa evenienza è disponibile Pantoprazolo Mylan compresse gastroresistenti da 40

mg. Dopo la scomparsa della recidiva è possibile ridurre nuovamente la dose 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 20 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica sotto i 12 anni di età

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

Compromissione della funzione epatica

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

Compromissione della funzione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse 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 benzoimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione della funzione 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).

Co-somministrazione con FANS

L'utilizzo di pantoprazolo 20 mg compresse gastroresistenti 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 del rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali.

L'aumento del 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 un qualsiasi sintomo di allarme (es. significativa e non intenzionale perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è presente ulcera gastrica,

deve essere escluso un tumore.

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato devono essere presi in considerazione ulteriori esami.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV

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

Influenza sull'assorbimento di vitamina B12

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 o se sono stati rilevati i rispettivi sintomi clinici.

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 causate da batteri

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

Ipomagnesemia

L'Ipomagnesemia grave è stata riportata in pazienti trattati per almeno tre mesi con inibitori della pompa protonica (PPI) come il pantoprazolo, e nella maggior parte dei casi per un anno. Possono verificarsi manifestazioni gravi di ipomagnesemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare, ma è possibile che inizino insidiosamente e che siano trascurati. Nei pazienti più colpiti, l'ipomagnesemia migliorava a seguito della somministrazione di magnesio e della sospensione dei PPI.

Per i pazienti per cui si prevede un trattamento prolungato, o che assumono inibitori della pompa protonica con digossina o altri farmaci che possono causare ipomagnesemia (es. diuretici), il personale sanitario deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima dell'inizio del trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

Fratture ossee

Gli inibitori della pompa protonica, soprattutto se usati in dosi elevate e più lunghi periodi (> 1 anno), possono modestamente aumentare il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di fratture del 10-40%. Parte di questo aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere assistenza secondo le attuali linee guida cliniche e devono avere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con pantoprazolo. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con pantoprazolo 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa della profonda e duratura azione inibente della secrezione acida, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali per i quali il pH gastrico è un importante determinante della biodisponibilità orale, per es. alcuni azoli antifungini come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come l'erlotinib.

Inibitori della proteasi dell'HIV

La somministrazione concomitante di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell'HIV, come atazanavir, per i quali l'assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, 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 20 mg di pantoprazolo al giorno. Può essere necessario aggiustare il dosaggio degli inibitori della proteasi dell'HIV.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone e warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, di fenprocumone o del Rapporto Internazionale Normalizzato (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 del 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 del tempo di protrombina.

Metotrexato

È stato osservato che l'uso concomitante di Metotrexato ad alte dosi (ad esempio 300 mg) e inibitori di pompa protonica porta ad un aumento dei livelli di metotrexato in alcuni pazienti. Pertanto, in situazioni in cui vengono utilizzate alte dosi di metotressato, ad esempio, il cancro e la psoriasi, può essere necessario considerare la sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazione

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

Gli studi di interazione con medicinali metabolizzati anch'essi da queste vie, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, fenitoina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo non hanno rivelato interazioni 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 da diversi studi di interazione dimostrano che il pantoprazolo non influenza il metabolismo dei principi attivi metabolizzati dal CYP1A2 (come caffeina, teofillina), dal CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (come il metoprololo), CYP2E1 (come l'etanolo) o non interferiscono con l'assorbimento di digossina associato alla glicoproteina p.

Non ci sono interazioni con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

Gli studi di interazione sono stati anche effettuati somministrando in concomitanza pantoprazolo con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state trovate interazioni clinicamente rilevanti.

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 insufficienza 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 sono metabolizzate attraverso tali sistemi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati sulle donne in gravidanza (tra 300 e 1000 gravidanze esposte) indica che il pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi condotti su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Gli studi su animali hanno mostrato escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione del pantoprazolo nel latte umano, ma è stata riportata escrezione nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto la decisione di interrompere l'allattamento o di interrompere/sospendere la terapia con pantoprazolo deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bimbo e il beneficio del pantoprazolo per la mamma.

Fertilità

Non c'è stata evidenza di ridotta fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo negli studi sugli 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). Se si verificano, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ci si può attendere che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni allergiche al farmaco (ADR). Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono diarrea e mal di testa, che si verificano entrambe nell'1% dei pazienti.

La tabella riportata sotto elenca le reazioni avverse segnalate con il pantoprazolo, suddivise nelle seguenti classi di frequenza.

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto rara ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere stabilita dai dati disponibili).

Per tutte le reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire una classe di frequenza e pertanto esse sono elencate come frequenza "non nota".

Entro ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse con pantoprazolo negli studi clinici e nella 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 associata a ipomagnesemia Ipotassemia
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;	Disturbi nel gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e flatulenza; Costipazione; secchezza delle fauci, dolore addominale e malessere			Colite microscopica
Patologie epatobiliari		Aumentati enzimi epatici (transaminasi/ γ -GT)	Bilirubina aumentata		Danno epatocellulare, ittero, Insufficienza

					epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash/esantema/eruzione, prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens Johnson; sindrome di Lyell, eritema multiforme, Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS) (vedere il paragrafo 4.4), fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura del polso, dell'anca 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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, non possono essere fatte specifiche raccomandazioni eccetto il trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida. Inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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 in 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 se il prodotto è somministrato per via orale o endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica

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 del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi eseguiti sinora, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici trovata negli esperimenti su animali (vedere paragrafo 5.3) non è stata osservata nell'uomo.

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

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 degli studi su animali, 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.

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. La farmacocinetica non varia dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi da 10 a 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo somministrazione orale che endovenosa. La biodisponibilità assoluta da una compressa è di circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non ha influenza sull'AUC, sulla concentrazione sierica massima e pertanto sulla biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di latenza sarà aumentata dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La sostanza è quasi esclusivamente metabolizzata nel fegato. La via metabolica principale è la demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione solfato, altre vie metaboliche sono l'ossidazione da parte del CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è di circa 0.1 l/h/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 (circa 80%) per i metaboliti del pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita sia nel siero sia 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.

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea è carente di enzima CYP2C19 funzionante e tali soggetti sono indicati come metabolizzatori lenti. Probabilmente in questi individui il metabolismo del pantoprazolo è catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una dose singola di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo è risultata circa 6 volte più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti che hanno il CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). La media delle concentrazioni plasmatiche massime è aumentata circa del 60%. Questi dati non hanno implicazioni sulla posologia del 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. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione continua ad essere rapida e pertanto non si verifica accumulo.

Compromissione epatica

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 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

Dopo la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 - 16 anni, AUC e C_{max} erano nella gamma di valori corrispondenti negli adulti.

Dopo la somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg / kg di pantoprazolo a bambini di 2 - 16 anni non vi era alcuna associazione significativa fra la clearance del pantoprazolo e l'età o peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano in accordo ai dati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici 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 dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico.

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

È stato osservato un leggero aumento delle 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 del catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non ci si attendono effetti indesiderati sulle ghiandole tiroidee.

In uno studio sulla riproduzione peri-postnatale dei ratti disegnato per valutare lo sviluppo osseo, sono stati osservati segni di tossicità nella prole (mortalità, peso corporeo medio inferiore, minore aumento di peso corporeo medio e crescita ossea ridotta) per esposizioni (C_{max}) approssimativamente 2 volte superiore all'esposizione clinica nell'uomo. Alla fine della fase di recupero, i parametri ossei erano simili tra i gruppi e anche i pesi corporei tendevano alla reversibilità dopo un periodo di recupero senza farmaco. L'aumento della mortalità è stato segnalato solo nei cuccioli di ratto in pre-svezzamento (fino a 21 giorni di età), che si stima corrispondere ai bambini fino all'età di 2 anni. La rilevanza di questo dato per la popolazione pediatrica non è chiara. Un precedente studio peri-postnatale nei ratti a dosi leggermente inferiori non ha rilevato effetti avversi a 3 mg/kg rispetto a una bassa dose di 5 mg/kg in questo studio.

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

Nucleo della compressa

Sodio carbonato anidro (E 500)

Mannitolo (E421)

Crospovidone

Povidone (K-90)

Calcio stearato

Rivestimento gastro-resistente

Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1) dispersione al 30%

Sodio laurilsolfato

Polisorbato 80 (E433)

Trietilcitrate (E1505)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

10

10

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento in blister comprendente blister in alluminio con o senza uno strato di dissecante confezionate in astuccio di cartone contenete 14 o 28 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

040700015 20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI 14 COMPRESSE IN BLISTER AL
040700027 20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI 28 COMPRESSE IN BLISTER AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 settembre 2011

Data del rinnovo più recente: 29 aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Mylan 40 mg Compresse Gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 45,100 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato, equivalente a 40 mg di pantoprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa rivestita con film di colore giallo banana, ovali, di circa 5.7 mm x 11.6 mm, biconvesse, che sono prive di scritte su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti dai 12 anni di età:

-Esofagite da reflusso.

Adulti:

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

- Ulcera gastrica e duodenale

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosi raccomandate

Adulti e adolescenti di 12 anni e oltre di età:

Esofagite da reflusso

La dose raccomandata è 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 risposta a un altro trattamento. Di solito, per il trattamento dell'esofagite da reflusso è necessario un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la guarigione sarà solitamente ottenuta entro un periodo ulteriore di 4 settimane.

Adulti

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

Nei pazienti positivi a *H. Pylori* con ulcere gastriche e duodenali, l'eradicazione del germe deve essere ottenuta con una terapia combinata. Si deve prestare considerazione alle linee guida ufficiali locali (ad esempio raccomandazioni nazionali) relative alla resistenza batterica e all'uso e prescrizione appropriati degli antibatterici. A seconda del modello della resistenza, per l'eradicazione di *H. pylori* possono essere raccomandate le seguenti associazioni:

- a) una compressa di pantoprazolo 2 volte al giorno
+ 1000 mg di amoxicillina 2 volte al giorno
+ 500 mg di claritromicina 2 volte al giorno
- b) una compressa di pantoprazolo 2 volte al giorno
+ 400-500 mg di metronidazolo (o 500 mg di tinidazolo) 2 volte al giorno
+ 250-500 mg di claritromicina 2 volte al giorno
- c) una compressa di pantoprazolo 2 volte al giorno
+ 1000 mg di amoxicillina 2 volte al giorno
+ 400-500 mg di metronidazolo (o 500 mg di tinidazolo) 2 volte al giorno

Nella terapia di associazione per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di pantoprazolo deve essere presa 1 ora prima del pasto della sera.

La terapia di associazione in generale dura 7 giorni e può essere prolungata per altri 7 giorni per una durata complessiva fino a due settimane. Se, per garantire la guarigione delle ulcere, è indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo, devono essere considerate le raccomandazioni posologiche per le ulcere duodenali e gastriche.

Se la terapia di associazione non è un'opzione, ad esempio se il paziente è risultato negativo per *H. pylori*, si applicano le seguenti linee guida posologiche per il pantoprazolo in monoterapia:

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 c'è stata risposta a un altro trattamento. Di solito per il trattamento delle ulcere gastriche è necessario un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la guarigione sarà solitamente ottenuta entro un periodo ulteriore di 4 settimane.

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 c'è stata risposta al trattamento. Un'ulcera duodenale guarisce in genere entro 2 settimane. Se un periodo di 2 settimane di trattamento non è sufficiente, la guarigione sarà ottenuta in quasi tutti i casi, entro un ulteriore periodo di 2 settimane.

Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni di ipersecrezione

Nel trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e di altre condizioni di ipersecrezione, i pazienti devono iniziare il loro trattamento con una dose iniziale di 80 mg al giorno (2 compresse di pantoprazolo 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 di pantoprazolo, ma non deve essere applicato più a lungo di quanto necessario per un controllo adeguato dell'acidità.

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 sotto i 12 anni di età

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

Insufficienza epatica

In pazienti con compromissione epatica severa non deve essere superata una dose giornaliera di 20 mg (1 compressa da 20 mg). Il pantoprazolo non deve essere utilizzato in associazione nel trattamento per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con moderata a grave disfunzione epatica in quanto attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza del pantoprazolo in associazione nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

In pazienti con compromissione della funzione renale non è necessario un aggiustamento della dose. Il 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 nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzoimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o delle altre sostanze usate in associazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione della funzione epatica

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

Terapia in associazione

In caso di terapia in associazione devono essere consultati i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei rispettivi prodotti.

Neoplasia gastrica

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

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato devono essere presi in considerazione ulteriori esami.

Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV

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

Influenza sull'assorbimento di vitamina B12

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 o se sono stati rilevati i rispettivi sintomi clinici.

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 causate da batteri

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

Ipomagnesemia

L'Ipomagnesemia grave è stata riportata in pazienti trattati per almeno tre mesi con inibitori della pompa protonica (PPI) come il pantoprazolo, e nella maggior parte dei casi per un anno. Possono verificarsi manifestazioni gravi di ipomagnesemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare, ma è possibile che inizino insidiosamente e che siano trascurati. Nei pazienti più colpiti, l'ipomagnesemia migliorava a seguito della somministrazione di magnesio e della sospensione dei PPI. Per i pazienti per cui si prevede un trattamento prolungato, o che assumono inibitori della pompa protonica con digossina o altri farmaci che possono causare ipomagnesemia (es. diuretici), il personale sanitario deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima dell'inizio del trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

Fratture ossee

Gli inibitori della pompa protonica, soprattutto se usati in dosi elevate e più lunghi periodi (> 1 anno), possono modestamente aumentare il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di fratture del 10-40%. Parte di questo aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere assistenza secondo le attuali linee guida cliniche e devono avere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi non estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con pantoprazolo. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con pantoprazolo 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa della profonda e duratura azione inibente della secrezione acida, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali per i quali il pH gastrico è un importante determinante della biodisponibilità orale, per es. alcuni azoli antifungini come il ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della proteasi dell'HIV

La somministrazione concomitante di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell'HIV, come atazanavir, per i quali l'assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, 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 20 mg di pantoprazolo al giorno. Può essere necessario aggiustare il dosaggio degli inibitori della proteasi dell'HIV.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone e warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, di fenprocumone o del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento del tempo di protrombina e dell'INR nei pazienti in trattamento con PPI e warfarin o fenprocumone in concomitanza. Incrementi dell'INR e del 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 del tempo di protrombina.

Metotrexato

È stato osservato che l'uso concomitante di Metotrexato ad alte dosi (ad esempio 300 mg) e inibitori di pompa protonica porta ad un aumento dei livelli di metotrexato in alcuni pazienti. Pertanto, in situazioni in cui vengono utilizzate alte dosi di metotrexato, ad esempio, il cancro e la psoriasi, può essere necessario considerare la sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazione

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

Gli studi di interazione con medicinali metabolizzati anch'essi da queste vie, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, fenitoina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo non hanno rivelato interazioni significative.

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

I risultati da diversi 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), CYP2D6 (come il metoprololo), CYP2E1 (come l'etanolo) o non interferiscono con l'assorbimento di digossina associato alla glicoproteina p.

Non ci sono interazioni con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

Gli studi di interazione sono stati anche effettuati somministrando in concomitanza pantoprazolo con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state trovate interazioni clinicamente rilevanti.

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 insufficienza 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 sulle donne in gravidanza (tra 300 e 1000 gravidanze esposte) indica che il

pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi condotti su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Gli studi su animali hanno mostrato escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione del pantoprazolo nel latte umano, ma è stata riportata escrezione nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto la decisione di interrompere l'allattamento o di interrompere/sospendere la terapia con pantoprazolo deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bimbo e il beneficio del pantoprazolo per la mamma.

Fertilità

Non c'è stata evidenza di ridotta fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo negli studi sugli 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). Se si verificano, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ci si può attendere che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni allergiche al farmaco (ADR). Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono diarrea e mal di testa, si verificano entrambe nell'1% dei pazienti.

La tabella riportata sotto elenca le reazioni avverse segnalate con il pantoprazolo, suddivise nelle seguenti classi di frequenza.

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto rara ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere stabilita dai dati disponibili).

Per tutte le reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire una classe di frequenza e pertanto esse sono elencate come frequenza "non nota".

Entro ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse con pantoprazolo negli studi clinici e nella 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) (vedere paragrafo 4.4) Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia. Ipocalcemia
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	Modifiche del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e flatulenza; Costipazione; secchezza delle fauci, dolore addominale e malessere			Colite microscopica
Patologie epatobiliari		Aumentati enzimi epatici (transaminasi/ γ -GT)	Bilirubina aumentata		Danno epatocellulare, ittero, insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash/esantema/eruzione/prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; sindrome di Lyell, eritema multiforme, Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS) (vedere il paragrafo 4.4), fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura del polso, dell'anca o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, Mialgia		Spasmi muscolari come conseguenza di disturbi elettrolitici
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale con possibile progressione a insufficienza renale
Patologie			Ginecomastia		

dell'apparato riproduttivo e della mammella					
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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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, non possono essere fatte specifiche raccomandazioni, eccetto il trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida. 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 per azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Effetti farmacodinamici

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 in 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 se il prodotto è somministrato per via orale o endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica

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 del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi eseguiti sinora, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia

atipica) o di carcinoidi gastrici trovata negli esperimenti su animali (vedere paragrafo 5.3) non è stata osservata nell'uomo.

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

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 degli studi su animali, 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.

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. La farmacocinetica non varia dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi da 10 a 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo somministrazione orale che endovenosa. La biodisponibilità assoluta da una compressa è di circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non ha influenza sull'AUC, sulla concentrazione sierica massima e pertanto sulla biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di latenza sarà aumentata dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La sostanza è quasi esclusivamente metabolizzata nel fegato. La via metabolica principale è demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione solfato, altre vie metaboliche sono l'ossidazione da parte del CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è di circa 0.1 l/h/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 (circa 80%) per i metaboliti del pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita sia nel siero sia 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.

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea è carente di enzima CYP2C19 funzionante e tali soggetti sono indicati come metabolizzatori lenti. Probabilmente in questi individui il metabolismo del pantoprazolo è catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una dose singola di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo è risultata circa 6 volte più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti che hanno il CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). La media delle concentrazioni plasmatiche massime è aumentata circa del 60%. Questi dati non hanno implicazioni sulla posologia del 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. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione continua ad essere rapida e pertanto non si verifica accumulo.

Compromissione epatica

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 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

Dopo la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 - 16 anni AUC e C_{max} erano nella gamma di valori corrispondenti negli adulti.

Dopo la somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 - 16 anni non vi era alcuna associazione significativa fra la clearance del pantoprazolo e l'età o peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano in accordo ai dati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici 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 dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico.

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

È stato osservato un leggero aumento delle 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 del catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non ci si attendono effetti indesiderati sulle ghiandole tiroidee.

In uno studio sulla riproduzione peri-postnatale dei ratti disegnato per valutare lo sviluppo osseo, sono stati osservati segni di tossicità nella prole (mortalità, peso corporeo medio inferiore, minore aumento di peso corporeo medio e crescita ossea ridotta) per esposizioni (C_{max}) approssimativamente 2 volte superiore all'esposizione clinica nell'uomo. Alla fine della fase di recupero, i parametri ossei erano simili tra i gruppi e anche i pesi corporei tendevano alla reversibilità dopo un periodo di recupero senza farmaco. L'aumento della mortalità è stato segnalato solo nei cuccioli di ratto in pre-svezzamento (fino a 21 giorni di età), che si stima corrispondere ai bambini fino all'età di 2 anni. La rilevanza di questo dato per la popolazione pediatrica non è chiara. Un precedente studio peri-postnatale nei ratti a dosi leggermente inferiori non ha rilevato effetti avversi a 3 mg/kg rispetto a una bassa dose di 5 mg/kg in questo studio.

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

Nucleo della compressa

Sodio carbonato anidro (E 500)
Mannitolo (E421)
Crospovidone
Povidone (K-90)
Calcio stearato

Rivestimento gastro-resistente

Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)
Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80 (E433)
Trietilcitrate (E1505)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento in blister comprendente blister in alluminio con uno strato di dissecante confezionate in astuccio di cartone contenete 14 o 28 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

040700039 40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI 14 COMPRESSE IN BLISTER AL
040700041 40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI 28 COMPRESSE IN BLISTER AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 settembre 2011

Data del rinnovo più recente: 29 aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco