

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo GERMED 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato 22,58 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gastroresistente ellittica, biconvessa, di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre
Sintomi da reflusso gastroesofageo.

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

Adulti

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Sintomi da reflusso gastroesofageo

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

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

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

Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio, che necessitano di un trattamento continuativo con FANS.

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

Popolazione pediatrica

Bambini (al di sotto di 12 anni di età)

L'uso di Pantoprazolo Germed 20 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età.

Adolescenti (12-17 anni)

Malattia da reflusso gastro-esofageo sintomatica

La dose raccomandata per somministrazione orale è una compressa di Pantoprazolo GERMED 20 mg al giorno. Si ottiene il sollievo dai sintomi generalmente in 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo dai sintomi si otterrà prolungando il trattamento di ulteriori 4 settimane. Dopo il sollievo dei sintomi, è possibile controllare i sintomi ricorrenti con un dosaggio di 20 mg una volta al giorno al bisogno, quando necessario. Se non si ottengono risultati soddisfacenti con un trattamento al bisogno occorre considerare il passaggio ad una terapia continuativa.

Gestione e prevenzione delle ricadute nell'esofagite da reflusso

Per la gestione delle ricadute, si raccomanda una dose di mantenimento di una compressa gastroresistente di Pantoprazolo GERMED 20 mg al giorno, aumentandola a 40 mg al giorno se si presenta una ricaduta. Pantoprazolo GERMED 40 mg è disponibile in questo caso. Dopo la cura dei sintomi si può ridurre la dose a 20 mg di pantoprazolo.

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

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

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza epatica

Nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa, gli enzimi epatici devono essere controllati regolarmente durante la terapia con pantoprazolo, specialmente nell'uso a lungo termine. In caso di aumento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

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

In presenza di sintomi allarmanti

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, la natura maligna deve essere esclusa, in quanto il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

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

Co-somministrazione con atazanavir

Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg utilizzando 100 mg di ritonavir. Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Pantoprazolo, come tutti i medicinali che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Ciò deve essere considerato nel trattamento a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12.

Trattamento a lungo termine

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Ci si potrebbe attendere che pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con pantoprazolo può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali Salmonella e Campylobacter.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di medicinali la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Medicinali anti-HIV (atazanavir)

La co-somministrazione di atazanavir e di altri farmaci anti-HIV il cui assorbimento è pH-dipendente con inibitori della pompa protonica può portare ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di questi medicinali anti-HIV e può modificare l'efficacia di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione degli inibitori della pompa protonica con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante con fenprocumone e warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalized Ratio (INR) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-marketing. Quindi nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (es. fenprocumone o warfarin) si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Altri studi di interazioni

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via di metabolizzazione è la demetilazione da parte del CYP2C19 e altre vie metaboliche includono l'ossidazione mediante il CYP3A4.

Studi di interazione con sostanze anch'esse metabolizzate attraverso questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate dal CYP1A2 (come caffeina, teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (come metoprololo), CYP2E1 (come etanolo) e non interferisce con l'assorbimento della digossina mediato dalle p-glicoproteine.

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pantoprazolo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con pantoprazolo deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con pantoprazolo per le madri.

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

Possono manifestarsi reazioni avverse al farmaco quali capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

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

Frequenza	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia; Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (includere reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa; Capogiro			
Patologie dell'occhio		Disturbi nella visione/visione offuscata		

Patologie gastrointestinali	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disturbi addominali			
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea/esantema/eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia; Mialgia		
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

E' stata ben tollerata l'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in 2 minuti. Poichè pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

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 nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺ - ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale

inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad altri inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità a livello gastrico e conseguentemente aumenta la gastrina, in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

I livelli di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il normale limite superiore. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi, si osserva nello stomaco un aumento, da lieve a moderato, del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide).

Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le concentrazioni sieriche massime circa intorno a 1 – 1,5 µg/ml vengono raggiunte, in media, circa 2 – 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta.

Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta della compressa è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, la massima concentrazione sierica e quindi la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time sarà aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato, l'altra via metabolica include l'ossidazione mediante il CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Si sono 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 si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida). L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) per i metaboliti di pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita sia nel siero sia nelle urine è il desmetilpantoprazolo che è coniugato con solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più prolungata di quella di pantoprazolo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

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

Non è raccomandata una riduzione della dose quando si somministra pantoprazolo a pazienti con funzione renale ridotta (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve come osservato nei soggetti sani. Solo una quantità molto piccola di pantoprazolo è dializzabile. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3h), l'escrezione è ancora rapida e dunque non si verifica accumulo della dose. Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child), i valori dell'emivita aumentino fino a 3-6 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore pari a di 3-5, le concentrazioni sieriche massime del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,3 volte rispetto a quelle dei soggetti sani.

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

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 - 16 anni d'età AUC e C_{max} erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre sulla sacca esofagea dei ratti, si sono trovati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato e porta alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento dei livelli delle gastrine che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico ad alta dose.

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

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). 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 sono da attendersi effetti indesiderati a carico delle ghiandole tiroidee.

In studi di riproduzione nell'animale, sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo

Sodio carbonato, anidro

Carbossimetilamido sodico (tipo A)

Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (Eudragit E PO)

Calcio stearato

Rivestimento interno:

Opadry white OY-D-7233; consistente di:
Ipromellosa
Titanio diossido E171
Macrogol 400
Sodio lauril solfato

Rivestimento gastroresistente:

Kollicoat MAE 30 DP, di colore giallo; consistente di:
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato dispersione
Glicole propilenico
ferro ossido giallo (E172)
titanio diossido (E171)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in HDPE con tappo in LDPE ed essiccante
Blister in ALU/ALU

Confezioni:

Flacone: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 100, 140, 500 compresse
Blister: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 100, 140, (10x14), 500 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Germed Pharma S.r.l.
Via Venezia 2
20834 Nova Milanese (MB)

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

AIC n. 038743011 – 7 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743023 – 10 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743035 – 14 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743047 – 15 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743050 – 20 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743062 – 28 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743074 – 30 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743086 – 60 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743098 – 100 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743100 – 140 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743112 – 500 compresse gastroresistenti in blister Al/Al

AIC n. 038743124 – 7 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743136 – 10 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743148 – 14 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743151 – 15 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743163 – 20 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743175 – 28 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743187 – 30 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743199 – 60 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743201 – 100 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743213 – 140 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743225 – 500 compresse gastroresistenti in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: GU 166 del 20.07.2009

Data dell'ultimo rinnovo: 20.03.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo GERMED 40 mg compresse gastroresistenti

Documento reso disponibile da AIFA il 31/08/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato 45,16 mg)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gastroresistente ellittica, biconvessa, di colore giallo scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

- Esofagite da reflusso.

Adulti

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Esofagite da reflusso

Una compressa gastroresistente di pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno) specialmente quando non si è ottenuta risposta ad altro trattamento. Per il trattamento dell'esofagite da reflusso è normalmente richiesto un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la guarigione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

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

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

- a) Pantoprazolo GERMED 40 mg una compressa gastroresistente due volte al dì
+ amoxicillina 1000 mg due volte al dì
+ claritromicina 500 mg due volte al dì
- b) Pantoprazolo GERMED 40 mg una compressa gastroresistente due volte al dì
+ metronidazolo 400 - 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al dì
+ claritromicina 250 - 500 mg due volte al dì
- c) Pantoprazolo GERMED 40 mg una compressa gastroresistente due volte al dì

+ amoxicillina 1000 mg due volte al dì
+ metronidazolo 400 - 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al dì

Durante la terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di Pantoprazolo GERMED 40 mg deve essere assunta 1 ora prima del pasto serale. La terapia combinata va generalmente effettuata per 7 giorni e può essere prolungata per ulteriori 7 giorni fino ad una durata totale di due settimane. Se, per assicurare la cicatrizzazione dell'ulcera, è indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo, si deve adottare la dose raccomandata per il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale.

Se non è proponibile la terapia combinata, ad es. se il paziente è negativo per *H. pylori*, si applichino le seguenti linee guida per la monoterapia con Pantoprazolo GERMED:

Trattamento di ulcera gastrica

Una compressa di pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno) in special modo quando non si sia ottenuta risposta ad altro trattamento. Per il trattamento dell'ulcera gastrica è normalmente richiesto un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

Trattamento di ulcera duodenale

Una compressa di Pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno) in special modo quando non si sia ottenuta risposta ad altro trattamento. La cicatrizzazione dell'ulcera duodenale si ottiene generalmente entro 2 settimane. Se un periodo di 2 settimane non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene nella quasi totalità dei casi dopo ulteriori 2 settimane di terapia.

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

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e degli altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida i pazienti devono iniziare il loro trattamento con una dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di Pantoprazolo GERMED da 40 mg). In seguito, la dose può essere titolata in alto o in basso al bisogno usando misurazioni delle secrezioni gastriche acide come guida.

Con dosi al di sopra degli 80 mg giornalieri, la dose deve essere suddivisa e assunta due volte al giorno.

E' possibile un aumento temporaneo della dose al di sopra dei 160 mg di pantoprazolo ma non deve essere mantenuto più a lungo del tempo richiesto per un controllo adeguato dell'acidità. La durata della terapia nella sindrome di Zollinger-Ellison e nelle altre condizioni patologiche ipersecretorie non è limitata e deve essere adattata alle necessità cliniche.

Popolazione pediatrica

Bambini (al di sotto di 12 anni di età)

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

Adolescenti (12-17 anni di età)

Esofagite da reflusso

Una compressa gastroresistente di Pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno. In alcuni casi la dose può essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Pantoprazolo GERMED 40 mg al giorno) specialmente nei casi in cui altri trattamenti sono risultati non efficaci. Un periodo di 4 settimane è di solito richiesto per il trattamento dell'esofagite da reflusso. Se questo non è sufficiente, la guarigione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

Insufficienza epatica

Non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (1 compressa da 20 mg di

Pantoprazolo GERMED) nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa. Pantoprazolo GERMED non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo GERMED nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Pantoprazolo GERMED non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con insufficienza renale poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo GERMED nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere masticate o frantumate e devono essere deglutite intere con acqua un'ora prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, gli enzimi epatici devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con pantoprazolo, in particolare durante quello a lungo termine. In caso di aumento dei livelli sierici di questi enzimi, Pantoprazolo GERMED deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Terapia combinata

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

In presenza di sintomi allarmanti

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, deve essere esclusa la natura maligna, in quanto il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

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

Co-somministrazione con atazanavir

Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg utilizzando 100 mg di ritonavir. Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Nei pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche ipersecretorie che richiedono un trattamento a lungo termine, il pantoprazolo come tutti i medicinali che inibiscono l'acidità gastrica, può

ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio che riducono l'assorbimento della vitamina B12 o se vengono osservati i relativi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Ci si potrebbe attendere che pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con pantoprazolo può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali Salmonella e Campylobacter.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di medicinali la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Medicinali anti-HIV (atazanavir)

La co-somministrazione di atazanavir e di altri farmaci anti-HIV il cui assorbimento è pH-dipendente con inibitori della pompa protonica può portare ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di questi medicinali anti-HIV e può modificare l'efficacia di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione degli inibitori della pompa protonica con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante la somministrazione concomitante di fenprocumone o warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalized Ratio (INR) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-marketing. Quindi nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (es. fenprocumone o warfarin) si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Altri studi di interazioni

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via di metabolizzazione è la demetilazione da parte del CYP2C19 e altre vie metaboliche includono l'ossidazione mediante il CYP3A4.

Studi di interazione con medicinali anch'essi metabolizzati attraverso questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinil estradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate dal CYP1A2 (come caffeina, teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (come metoprololo), CYP2E1 (come etanolo) e non interferisce con l'assorbimento della digossina mediato dalle p-glicoproteine.

Non ci sono state interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pantoprazolo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con pantoprazolo deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con pantoprazolo per le madri.

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

Possono manifestarsi reazioni avverse al farmaco quali capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

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

Frequenza	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia; Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di pre-esistenza)
Disturbi del sistema nervoso	Mal di testa; Capogiro			
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea; nausea/vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolori e disturbi addominali			
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea/esantema/eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Atralgia; Mialgia		
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento e di malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo. Dosi fino a 240 mg sono state somministrate per via endovenosa in 2 minuti sono state ben tollerate.

Siccome il pantoprazolo è estesamente legato alle proteine, non è facilmente dializzabile.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

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 nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺ - ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve entro due settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad altri inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità a livello gastrico e conseguentemente aumenta la gastrina, in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

I livelli di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrina, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza dei casi, si osserva nello stomaco un aumento, da lieve a moderato, del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, la formazione dei precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici come trovati negli esperimenti sugli animali (vedere paragrafo 5.3) non sono stati rilevati nell'uomo.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le concentrazioni sieriche massime di circa 2 – 3 µg/ml vengono raggiunte, in media, 2 – 5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta.

Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta della compressa è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, la massima concentrazione sierica e quindi la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time sarà aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato, l'altra via metabolica include l'ossidazione mediante il CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg.

Si sono 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 si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

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

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

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

Non è raccomandata una riduzione della dose quando si somministra pantoprazolo a pazienti con funzione renale ridotta (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve come osservato nei soggetti sani. Solo una quantità molto piccola di pantoprazolo è dializzabile. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3h), l'escrezione è ancora rapida e dunque non si verifica accumulo della dose. Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child), l'emivita aumenti fino a 7-9 ore ed i valori di AUC siano maggiori di 5-7 volte, le concentrazioni sieriche massime del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1.5 volte rispetto a quelle dei soggetti sani. Un leggero aumento dei valori di AUC e C_{max} che si osserva nei volontari anziani rispetto al gruppo dei più giovani è anch'esso clinicamente non rilevante.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 - 16 anni d'età AUC e C_{max} erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 – 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso.

AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre sulla sacca esofagea dei ratti si sono trovati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato e porta alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento dei livelli delle gastrine che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico ad alta dose.

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

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200mg/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 sono da attendersi effetti indesiderati a carico delle ghiandole tiroidee.

In studi di riproduzione nell'animale, sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo

Sodio carbonato, anidro

Carbossimetilamido sodico (tipo A)

Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (Eudragit E PO)

Calcio stearato

Rivestimento interno:

Opadry white OY-D-7233; consistente di:

ipromellosa,

titanio diossido E171

Talco

Macrogol 400

sodio lauril solfato

Rivestimento gastroresistente:

Kollicoat MAE 30 DP, di colore giallo; consistente di:

Acido metacrilico – copolimero etilacrilato dispersione propilenglicole

ferro ossido giallo (E172)

titanio diossido (E171)

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in HDPE con tappo in LDPE ed essiccante
Blister in Al/Al

Confezioni:

Flacone: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 100, 140, 500 compresse

Blister: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 100, 140, (10x14), 500 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Germed Pharma S.r.l.
Via Venezia 2
20834 Nova Milanese (MB)

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

AIC n. 038743237– 7 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743249 – 10 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743252 – 14 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743264 – 15 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743276 – 20 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743288 – 28 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743290 – 30 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743302 – 60 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743314 – 100 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743326 – 140 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743338 – 500 compresse gastroresistenti in blister Al/Al
AIC n. 038743340 – 7 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743353 – 10 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743365 – 14 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743377 – 15 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743389– 20 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743391 – 28 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743403– 30 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743415 – 60 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743427 – 100 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743439 – 140 compresse gastroresistenti in flacone HDPE
AIC n. 038743441 – 500 compresse gastroresistenti in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: GU 166 del 20.07.2009

Data dell'ultimo rinnovo: 20.03.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco