

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INIZOL 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di pantoprazolo (pari a 22.56 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gastroresistente di colore giallo chiaro, di forma ellittica, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INIZOL è indicato per l'uso negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni in su per:

- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.
- Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso.

INIZOL è indicato per l'uso negli adulti per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa gastroresistente da 20 mg di INIZOL al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane. Se ciò non è sufficiente il sollievo dei sintomi si ottiene normalmente entro 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 può essere valutato il passaggio ad una terapia continuativa.

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

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

Adulti

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

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

Popolazione pediatrica

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

Compromissione epatica

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

Danno renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa. (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione epatica

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

Co-somministrazione con FANS

L'impiego di 20 mg di pantoprazolo come misura preventiva delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato ai pazienti che richiedano un trattamento continuativo con FANS e che presentino un aumentato rischio di sviluppare complicanze gastrointestinali. L'aumento del rischio deve essere valutato in base ai fattori di rischio individuali, es. l'età elevata (> 65 anni), storia di ulcera gastrica o duodenale o di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

Tumori dello stomaco

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di tumori allo stomaco e ritardarne la diagnosi. In presenza di sintomi allarmanti (ad es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando è presente o si sospetta ulcera gastrica, si deve escludere la presenza di un tumore.

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

Co-somministrazione con inibitori delle proteasi del HIV

Non è raccomandata la co-somministrazione del pantoprazolo con inibitori delle proteasi del HIV per i quali l'assorbimento è dipendente da pH intragastrico, come ad esempio atazanavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità. (vedere paragrafo 4.5).

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Il pantoprazolo, come tutti i medicinali che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12 o se vengono osservati i relativi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con INIZOL può comportare un lieve incremento del rischio di infezione gastrointestinale causata da batteri come Salmonella e Campylobacter o *C. difficile*. Ci si può aspettare che il pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (IPP), possa aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore.

Ipomagnesemia

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

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

Fratture ossee

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

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associate con casi molto poco frequenti di LECS. Se si verificano delle lesioni, specialmente nelle aree di pelle esposte al sole e se accompagnate da artralgia, il paziente deve consultare immediatamente il medico che considererà l'interruzione di INIZOL. LECS a seguito di un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio di LECS con altri inibitori di 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 Pantecta 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH-Dipendente

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può 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.

Inibitori delle HIV proteasi

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori del HIV proteasi per i quali l'assorbimento è dipendente dal pH intragastrico, come atazanavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità. (vedere paragrafo 4.4). Se la combinazione di inibitori del HIV proteasi con un inibitore della pompa protonica è considerata inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio da parte del medico (ad esempio carica virale). Non si deve superare la dose di 20 mg di

pantoprazolo al giorno. Il dosaggio dell'inibitore del HIV proteasi deve essere aggiustato.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La cosomministrazione di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non influenza la farmacocinetica del warfarin, del fenprocumone o l'INR. Tuttavia, sono stati riportati incrementi dell'INR e del tempo di protrombina nei pazienti in trattamento concomitante con gli IPP e warfarin o fenprocumone. L'aumento dell'INR e del tempo di protrombina può portare a sanguinamento anomalo e anche a morte. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone devono essere monitorati per l'aumento dell'INR e del tempo di protrombina.

Metotrexato

È stato riportato che in alcuni pazienti l'uso concomitante di dosi elevate di metotrexato (ad es. 300 mg) e di inibitori della pompa protonica aumenta i livelli di metotrexato. Pertanto nei casi in cui viene usato metotrexato a dosi elevate, ad esempio, per il cancro e la psoriasi, può essere necessario considerare una temporanea sospensione della terapia con pantoprazolo.

Altri studi di interazione

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

Gli studi di interazione con sostanze anch'esse metabolizzate tramite questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel e etinilestradiolo non hanno evidenziato interazioni clinicamente significative.

L'interazione del pantoprazolo con altri medicinali o composti, che sono metabolizzati usando lo stesso sistema di enzimi, non può essere escluso.

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

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

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

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19:

Inibitori del CYP2C19 come fluvoxamina possono incrementare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Si deve considerare una riduzione della dose per i pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo o per i pazienti con compromissione epatica.

Induttori dell'enzima CYP2C19 e CYP3A4 come ad esempio rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), possono ridurre le concentrazioni plasmatiche degli IPP che sono metabolizzati da questo sistema enzimatico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una discreta quantità di dati sulle donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) non indicano malformazioni o tossicità fetale/neonatale di INIZOL.

Studi sugli animali non hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato l'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Questa informazione è insufficiente sull'escrezione del pantoprazolo nel

latte umano tuttavia è stata riportata. Non si può escludere rischio per neonati/infanti. Pertanto, la decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o di continuare/interrompere l'assunzione di INIZOL deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con INIZOL per la donna.

Fertilità

Non c'è evidenza della compromissione della fertilità a seguito della somministrazione di pantoprazolo in studi sugli animali. (vedere paragrafo 5.3).

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

Il pantoprazolo non ha influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADRs). Le reazioni avverse 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 il pantoprazolo, 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 osservate nell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di reazione avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

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

Frequenza Classificazione e per sistemi e per organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Iipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie ed aumento dei livelli dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), Variazioni di peso		Iponatremia Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4); Ipopotasseemia ¹
Disturbi psichiatrici		Disturbi del	Depressione (e tutti gli	Disorientamento	Allucinazioni; Confusione (soprattutto nei pazienti

		sonno	aggravamenti)	(e tutti gli aggravam enti)	predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa; Capogiri	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e fastidio addominale			Colite microscopica
Patologie epatobiliari		Aumento 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 lupus eritematoso (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie		Astenia,	Aumento della		

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento e malessere	temperatura corporea; Edema periferico		
--	--	---------------------------	--	--	--

1. Ipopocalcemia in associazione con ipomagnesemia;
2. Spasmo muscolare come conseguenza dei disturbi degli elettroliti

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in 2 minuti è risultata ben tollerata. Poiché il pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

Non possono essere fatte specifiche raccomandazioni terapeutiche in caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, se non un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, Codice ATC: A02BC02

Meccanismo di azione

Il pantoprazolo è un benzimidazolo sostituito che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco bloccando specificatamente le pompe protoniche delle cellule parietali.

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

Effetti farmacodinamici

I valori della gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'assunzione a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il normale limite superiore. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Un aumento eccessivo, comunque, si verifica solo in casi isolate. Conseguentemente, in una minoranza dei casi di trattamento a lungo termine si è osservato un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, sulla base degli studi condotti fino ad ora, non è stata

osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici riscontrata nell'ambito degli esperimenti condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge già dopo una singola dose orale di 20 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime sono pari a 1-1,5 µg/ml dopo circa 2,0-2,5 ore dopo la somministrazione, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi comprese tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo la somministrazione orale che dopo quella per via endovenosa.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il farmaco è quasi esclusivamente metabolizzato nel fegato. La principale via metabolica è la demetilazione tramite il CYP2C19 con successiva solfo-coniugazione; un'ulteriore via metabolica include l'ossidazione per mezzo del CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/ora/kg. Si sono verificati rari casi di eliminazione ritardata. A causa del legame specifico del pantoprazolo con le pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è associata ad una azione di durata molto più lunga (inibizione della secrezione acida).

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

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

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

Danno renale

Non è raccomandata alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato in pazienti con insufficienza renale (inclusi pazienti in dialisi). Come osservato nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate. Anche se il metabolita principale ha un'emivita

moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e quindi non si verifica accumulo.

Compromissione epatica

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

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Negli studi di riproduzione animali, si sono riscontrati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e aumenta con il progredire della gestazione. Conseguentemente, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo

Sodio carbonato anidro

Sodio amido glicolato (tipo A)

Copolimero di metacrilato butilato basico (Eudragit E PO)

Calcio stearato

Rivestimento:

Opadry white OY-D-7233; consistente in:
Ipromellosa
Titanio diossido E171
Talco
Macrogol 400
Sodilaurilsolfato
Rivestimento gastroresistente:
Kollicoat MAE 30 DP, giallo; consistente in:
Acido metacrilico - copolimero etilacrilato in 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

Confezioni in blister in Alluminio/Alluminio

Confezioni:

Blister: 14 compresse.

Blister: 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

S.F. Group S.r.l.

Tiburtina 1143

00156 - Roma

Italia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045164011 - " 20 Mg Compresse Gastro Resistenti " 14 Compresse In Blister Al/Al

045164035 - " 20 Mg Compresse Gastro Resistenti " 28 Compresse In Blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE 22 Novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INIZOL 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo (pari a 45.11 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

Compressa gastroresistente di colore giallo scuro di forma ellittica, biconvessa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INIZOL è indicato per l'uso negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni in su per:

- Esofagite da reflusso.

INIZOL è indicato per l'uso negli adulti per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni

Esofagite da reflusso

Una compressa gastroresistente di INIZOL da 40 mg al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse al giorno di INIZOL 40 mg) 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 ciò non è sufficiente, la guarigione si ottiene solitamente in ulteriori 4 settimane.

Adulti Eradicazione dell' *H. Pylori* in associazione con due appropriati antibiotici

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

- INIZOL 40 mg una compressa gastroresistente due volte al giorno
+ amoxicillina 1000 mg due volte al giorno
+ claritromicina 500 mg due volte al giorno
- INIZOL 40 mg una compressa gastroresistente due volte al giorno
+ metronidazolo 400 - 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al giorno
+ claritromicina 250 - 500 mg due volte al giorno
- INIZOL 40 mg una compressa gastroresistente due volte al giorno
+ amoxicillina 1000 mg due volte al giorno

+ metronidazolo 400 – 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al giorno
Nella terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di INIZOL 40 mg deve essere assunta un'ora prima della cena. La terapia combinata va generalmente effettuata per 7 giorni e può essere prolungata per altri 7 giorni, fino ad una durata totale di due settimane. Nel caso in cui sia indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo per assicurare la cicatrizzazione dell'ulcera, si deve adottare la dose raccomandata per il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale.

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

Trattamento di ulcera gastrica

Una compressa gastroresistente di INIZOL 40 mg una volta al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di INIZOL 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 ciò non fosse sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente in ulteriori 4 settimane.

Trattamento di ulcera duodenale

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

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

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e degli altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione, i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di INIZOL da 40 mg). In seguito, la dose può essere aumentata o ridotta secondo necessità sulla base della misurazione della secrezione dell'acido gastrico. Con dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere. È possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg di pantoprazolo ma non deve essere applicata più di quanto richiesto per un adeguato controllo della secrezione acida.

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

Compromissione della funzionalità epatica

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

Danno renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa. INIZOL non deve essere utilizzato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con insufficienza renale, poichè attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di INIZOL nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Popolazione pediatrica

L'uso di INIZOL non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di età (vedere paragrafo 5.2)

Modo di somministrazione

Uso orale

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o dei farmaci assunti con la terapia combinata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione epatica

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

Terapia combinata

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

Tumori gastrici

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

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

Co-somministrazione con inibitori delle proteasi del HIV

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

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Nei pazienti affetti dalla sindrome di Zollinger-Ellison e da altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione che richiedono un trattamento a lungo termine, pantoprazolo, come tutti i farmaci che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12 o se vengono osservati i relativi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con INIZOL può portare ad un lieve incremento nel rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come *Salmonella* and *Campylobacter* o *C. difficile*. Ci si può aspettare che il pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore.

Ipomagnesemia

Nei pazienti trattati con PPI come pantoprazolo per almeno 3 mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno, è stata riferita grave ipomagnesemia. Possono verificarsi gravi manifestazioni di ipomagnesemia quali affaticamento, tetania, delirio,

convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, ma possono iniziare in maniera insidiosa ed essere trascurati. In gran parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesemia è migliorata dopo l'integrazione di magnesio e l'interruzione del PPI.

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

Fratture ossee

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

Lupus eritematoso subacuto cutaneo (LESC)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati con casi molto poco frequenti di LESC. Se si verificano lesioni, specialmente nelle aree di pelle esposte al sole e se accompagnate da artralgia, il paziente deve consultare immediatamente il medico che considererà l'interruzione di INIZOL. Il LESC, a seguito di un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica, può aumentare il rischio di LESC 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 Pantecta 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH-Dipendente

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può 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.

Inibitori delle HIV proteasi

La co-somministrazione di pantoprazolo non è raccomandata con inibitori del HIV proteasi per i quali l'assorbimento è dipendente dal pH intragastrico, come atazanavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità. (vedere paragrafo 4.4). Se la combinazione di inibitori del HIV proteasi con un inibitore della pompa protonica è considerata inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio da parte del medico (ad esempio carica virale). Non si deve superare la dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. Il dosaggio dell'inibitore del HIV proteasi deve essere aggiustato.

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La cosomministrazione di pantoprazolo con warfarin o *fenprocumone* non influenza la farmacocinetica del warfarin, del *fenprocumone* o l'INR. Tuttavia, sono stati riportati incrementi dell'INR e del tempo di protrombina nei pazienti in trattamento concomitante con gli IPP e warfarin o *fenprocumone*. L'aumento dell'INR e del tempo di protrombina può portare a sanguinamento anomalo e anche a morte. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o *fenprocumone* devono essere monitorati per l'aumento dell'INR e del tempo di protrombina.

Metotrexato

È stato riportato che in alcuni pazienti l'uso concomitante di dosi elevate di metotrexato (ad es. 300 mg) e di inibitori della pompa protonica aumenta i livelli di metotrexato. Pertanto nei casi in cui viene usato metotrexato a dosi elevate, ad esempio, per il cancro e la psoriasi, può essere necessario considerare una temporanea sospensione della terapia con pantoprazolo.

Altri studi di interazione

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

Gli studi di interazione con sostanze anch'esse metabolizzate tramite questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel e etinilestradiolo non hanno evidenziato interazioni clinicamente significative.

L'interazione del pantoprazolo con altri medicinali o composti, che sono metabolizzati usando lo stesso sistema di enzimi, non può essere escluso.

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

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

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

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19:

Inibitori del CYP2C19 come fluvoxamina possono incrementare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Si deve considerare una riduzione della dose per i pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo o per i pazienti con compromissione epatica.

Induttori dell'enzima CYP2C19 e CYP3A4 come ad esempio rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), possono ridurre le concentrazioni plasmatiche degli IPP che sono metabolizzati da questo sistema enzimatico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una discreta quantità di dati sulle donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) non indicano malformazioni o tossicità fetale/neonatale di INIZOL.

Studi sugli animali non hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato l'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Questa informazione è insufficiente sull'escrezione del pantoprazolo nel latte umano tuttavia è stata riportata. Non si può escludere rischio per neonati/infanti.

Pertanto, la decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o di continuare/interrompere l'assunzione di INIZOL deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con INIZOL per la donna.

Fertilità

Non c'è evidenza della compromissione della fertilità a seguito della somministrazione di pantoprazolo in studi sugli animali. (vedere paragrafo 5.3).

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

Il pantoprazolo non ha influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADRs). Le reazioni avverse 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 il pantoprazolo, 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 osservate nell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di reazione avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

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

Frequenza Classificazione per sistemi e per organi	Comun	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Iipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia ed aumento dei livelli dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), Variazioni di peso		Iponatremia Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4); Ipcalcemia Ipopotassemia ¹
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (soprattutto nei pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del		Mal di testa;	Disturbi del		Parestesia

sistema nervoso		Capogiri	gusto		
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; Nausea/vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e fastidio addominale			Colite microscopica
Patologie epatobiliari		Aumento 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; lupus eritematoso (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

¹ Ipocalcemia in associazione con ipomagnesemia;

² Spasmo muscolare come conseguenza dei disturbi degli elettroliti

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di

segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in 2 minuti è risultata ben tollerata. Poiché il pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

Non possono essere fatte specifiche raccomandazioni terapeutiche in caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, se non un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, Codice ATC: A02BC02

Meccanismo di azione

Il pantoprazolo è un benzimidazolo sostituito che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco bloccando specificatamente le pompe protoniche delle cellule parietali.

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

Effetti farmacodinamici

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge già dopo una singola dose orale di 20 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime sono pari a 1-1,5 µg/ml dopo circa 2,0-2,5 ore dopo la somministrazione, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi comprese tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del

pantoprazolo è lineare sia dopo la somministrazione orale che dopo quella per via endovenosa.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il farmaco è quasi esclusivamente metabolizzato nel fegato. La principale via metabolica è la demetilazione tramite il CYP2C19 con successiva solfo-coniugazione; un'ulteriore via metabolica include l'ossidazione per mezzo del CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/ora/kg. Si sono verificati rari casi di eliminazione ritardata. A causa del legame specifico del pantoprazolo con le pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è associata ad una azione di durata molto più lunga (inibizione della secrezione acida).

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

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

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

Danno renale

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

Compromissione epatica

Anche se nei pazienti con cirrosi epatica (classi A e B secondo Child), i valori di emivita aumentano fino a 7-9 ore e i valori di AUC aumentano di un fattore pari a 5-7, la massima concentrazione sierica aumenta solo lievemente di un fattore di 1.5 rispetto a quella dei soggetti sani.

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Negli studi di riproduzione animali, si sono riscontrati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e aumenta con il progredire della gestazione. Conseguentemente, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo

Sodio carbonato anidro

Sodio amido glicolato (tipo A)

Copolimero di metacrilato butilato basico (Eudragit E PO)

Calcio stearato

Rivestimento:

Opadry white OY-D-7233; consistente in:

Ipromellosa

Titanio diossido E171

Talco

Macrogol 400

Sodiolaurilsolfato

Rivestimento gastroresistente:

Kollicoat MAE 30 DP, giallo; consistente in:

Acido metacrilico - copolimero etilacrilato in 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

Confezioni in blister in Alluminio/Alluminio

Confezioni:

Blister: 14 compresse.

Blister: 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

S.F. Group S.r.l.

Tiburtina 1143

00156 - Roma

Italia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n 045164023 - " 40 Mg Compresse Gastro Resistenti " 14 Compresse In Blister Al/Al

AIC n 045164047 - " 40 Mg Compresse Gastro Resistenti " 28 Compresse In Blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

22 Novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO