

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa gastroresistente contiene:

20 mg di pantoprazolo (equivalente a 22.6 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato)

Eccipienti: 38.425 mg di maltitolo e 0,345 mg di Lecitina (derivata dall'olio di soia) (vedere paragrafo 4.4)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Compressa gialla, ovale.

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

Modo di somministrazione

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

Posologia

Dose raccomandata

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Sintomi da reflusso gastroesofageo

La dose raccomandata è una compressa di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg al giorno per via orale. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane, e generalmente è richiesto un periodo di trattamento di 4 settimane per la guarigione dell'esofagite associata. Se tale periodo non è sufficiente, la guarigione si otterrà normalmente entro 4 ulteriori settimane di trattamento. Una volta ottenuto il sollievo dei sintomi, si può controllare il ripresentarsi dei sintomi utilizzando, se necessario, un trattamento al bisogno di 20 mg di pantoprazolo una volta al giorno. Se con un trattamento al bisogno non può essere mantenuto un adeguato controllo, deve essere considerato il passaggio ad una terapia continuativa.

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

Per il trattamento a lungo termine è raccomandata una dose di mantenimento di una compressa di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg al giorno, che può essere aumentata a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi casi, PANTOPRAZOLO

Tiefenbacher 40 mg è disponibile. Dopo la guarigione della recidiva, la dose può essere ridotta nuovamente a 20 mg di pantoprazolo.

Adulti

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

La dose raccomandata per via orale è una compressa di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg al giorno.

Particolari gruppi di pazienti

Bambini al di sotto di 12 anni di età

L'uso di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 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.

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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati benzimidazolici, alla lecitina di soia, ad uno dei medicinali usati con la terapia combinata o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipomagnesiemia

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

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

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi

devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, 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 si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

L'impiego di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg nella prevenzione delle 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, 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 sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche con ipersecrezione che richiedono un trattamento a lungo termine, 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 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 Tiefenbacher può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

Questo medicinale contiene maltitolo.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene lecitina derivata dall'olio di soia. Se il paziente è allergico alle arachidi o alla soia, non deve usare questo medicinale.

Terapia di combinazione

In caso di terapia combinata, devono essere seguiti i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei relativi medicinali.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

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

Interferenza con esami di laboratorio

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

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 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 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 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.

Metotressato

È stato riportato che l'uso concomitante di alte dosi di metotressato (per esempio 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto nei casi in cui siano usate alte dosi di metotressato, per esempio per il cancro e la psoriasi, si deve considerare una sospensione temporanea di pantoprazolo.

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 Tiefenbacher 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 Tiefenbacher deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 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 (ADR). Le ADR 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	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia Leucopenia Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), variazioni di peso		Iponatremia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); ipocalcemia ¹⁾ ; ipokaliemia
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	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione/visione offuscata		

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	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		Eruzioni cutanee/esantema/eruzione, prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità, lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di disturbi elettrolitici
Patologie renali e 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 a ipomagnesemia

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 riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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.

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoteraputica: inibitori della pompa protonica.

Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

Il pantoprazolo è un derivato benzimidazolico sostituito che inibisce la secrezione acida nello stomaco tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi delle cellule parietali dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione dell'acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Come per gli altri inibitori della pompa protonica e per gli inibitori dei recettori H₂, il trattamento con il pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e di conseguenza un aumento della gastrina proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso sia che il prodotto venga somministrato per via orale che per via endovenosa.

Con il pantoprazolo aumentano i valori di gastrinemia a digiuno. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano il valore superiore del limite. Durante il trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un aumento eccessivo, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, in una minoranza dei casi durante il trattamento a lungo termine, si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL, cellule enterocromaffinosimili) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in accordo con gli studi condotti fino ad ora (vedere paragrafo 5.3), la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, così come trovati negli esperimenti sugli animali, può essere esclusa nell'uomo.

In accordo con i risultati degli studi nell'animale, non si può escludere completamente un'influenza del trattamento a lungo termine superiore ad un anno con il pantoprazolo sui parametri endocrini della tiroide.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 2 - 3 µg/ml vengono raggiunte in media circa 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 del pantoprazolo alle proteine sieriche è circa del 98%. Il volume di distribuzione è circa 0,15 l/kg.

Eliminazione

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. 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 h) non è molto più prolungata di quella di pantoprazolo.

Gruppi particolari di pazienti

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 del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita di pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate.

Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente prolungata (2-3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

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 3-5, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,3 rispetto a quella dei soggetti sani.

Un leggero aumento dei valori di AUC e Cmax 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 Cmax 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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore dello stomaco 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 permette di concludere che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico con dosi elevate.

Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina e fu attribuito alla elevata metabolizzazione di 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 pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti dannosi 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 né effetti teratogeni.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Maltitolo (E 965)

Crospovidone tipo B

Carmellosa sodica

Sodio carbonato anidro (E 500)

Calcio stearato

Rivestimento della compressa

Polivinilalcol

Talco (E 553b)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 3350

Lecitina di soia (E 322)

Ferro ossido giallo (E 172)

Sodio carbonato anidro (E 500)

Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)

Trietil citrato (E 1505)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Per i blister in Alu/Alu: 3 anni

Per i flaconi HDPE: 3 anni

Dopo la prima apertura del flacone, utilizzare il medicinale entro 3 mesi.

6.4 Particolari precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alu/Alu.

Contenitore HDPE con chiusura in PP e dissecante.

Confezioni:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 28 (2X14), 30, 50, 56, 60, 98, 100 compresse gastroresistenti (confezionamento in blister).

14, 28, 100 compresse gastroresistenti (contenitore HDPE).

È 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

ALFRED E. TIEFENBACHER
(GmbH & Co. KG)
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Amburgo
Germania

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

PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 7 compresse in blister Al/Al – AIC 038437012
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 10 compresse in blister Al/Al – AIC 038437024
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister Al/Al – AIC 038437036
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 15 compresse in blister Al/Al – AIC 038437048
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 20 compresse in blister Al/Al – AIC 038437051
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister Al/Al – AIC 038437063
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 28 (2x14) compresse in blister Al/Al – AIC 038437075
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 30 compresse in blister Al/Al – AIC 038437087
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 50 compresse in blister Al/Al – AIC 038437099
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse in blister Al/Al – AIC 038437101
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 60 compresse in blister Al/Al – AIC 038437113
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 98 compresse in blister Al/Al – AIC 038437125
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in blister Al/Al – AIC 038437137
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in flacone HDPE – AIC 038437149
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in flacone HDPE – AIC 038437152
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 20 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in flacone HDPE – AIC 038437164

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009/Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa gastroresistente contiene:

40 mg di pantoprazolo (equivalente a 45.1 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato)

Eccipienti: 76.85 mg di maltitolo e 0,69 mg di Lecitina (derivata dall'olio di soia) (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Compressa gialla, ovale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

- Esofagite da reflusso.

Adulti

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

- Ulcera gastrica e duodenale.

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

4.3 Posologia e modo di somministrazione

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.

Posologia

Dose raccomandata

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Esofagite da reflusso

Per l'esofagite da reflusso, la dose è una compressa gastroresistente di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg al giorno. In casi particolari, soprattutto nei pazienti che non hanno avuto fino ad ora risposta ad altri tipi di trattamento, la dose può essere raddoppiata (cioè portata a due compresse gastroresistenti di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg al giorno).

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.

Adulti

Eradicazione dell'*H. pylori* in associazione con un'appropriata terapia antibiotica

Nei pazienti positivi all'*H. pylori* con ulcere duodenali e gastriche, l'eradicazione del batterio può essere ottenuta tramite una terapia combinata. Devono essere tenute in considerazione le ufficiali linee guida locali (per esempio le raccomandazioni nazionali) riguardanti la

resistenza batterica e l'uso e la prescrizione appropriati degli agenti antibatterici. A seconda del tipo di resistenza, le seguenti combinazioni possono essere raccomandate per l'eradicazione di *H. pylori*:

a) Una compressa di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg due volte al giorno
+ 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno
+ 500 mg di claritromicina due volte al giorno

b) Una compressa di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg due volte al giorno
+ 400 – 500 mg di metronidazolo (o 500 mg di tinidazolo) due volte al giorno
+ 250 – 500 mg di claritromicina due volte al giorno

c) Una compressa di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg due volte al giorno
+ 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno
+ 400 – 500 mg di metronidazolo (o 500 mg di tinidazolo) due volte al giorno

Nella terapia di combinazione per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg deve essere presa 1 ora prima del pasto serale. La terapia combinata ha in generale una durata di 7 giorni e può essere prolungata per ulteriori 7 giorni per una durata totale di 2 settimane. Se, per assicurare la guarigione delle ulcere, è indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo, devono essere considerate le dosi raccomandate per le ulcere duodenali e gastriche.

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 Tiefenbacher 40 mg:

Trattamento di ulcera gastrica

La dose è una compressa gastroresistente di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg al giorno. In casi particolari, soprattutto nei pazienti che non hanno avuto fino ad ora risposta ad altri tipi di trattamenti, la dose può essere raddoppiata (cioè portata a due compresse gastroresistenti di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg al giorno).

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

La dose è una compressa gastroresistente di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg al giorno. In casi particolari, soprattutto nei pazienti che non hanno avuto fino ad ora risposta ad altri tipi di trattamenti, la dose può essere raddoppiata (cioè portata a due compresse gastroresistenti di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg al giorno).

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 di altre patologie associate ad ipersecrezione acida gastrica, la dose iniziale raccomandata è 80 mg al giorno (due compresse gastroresistenti di PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg). In seguito, il dosaggio può essere aumentato o ridotto secondo necessità sulla base di valutazioni strumentali della secrezione acida individuale. Nel caso di dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose giornaliera può essere divisa in due somministrazioni separate al giorno. È possibile

aumentare temporaneamente la dose al di sopra di 160 mg di pantoprazolo, ma ciò non deve essere fatto per più tempo di quanto necessario per ottenere un adeguato controllo della secrezione acida.

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

Particolari gruppi di pazienti

Bambini al di sotto dei 12 anni d'età

PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg non è raccomandato per l'uso nei bambini al di sotto dei 12 anni d'età a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questo gruppo d'età.

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

Non è necessario nessun aggiustamento della dose. PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 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 Tiefenbacher nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

4.4 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati benzimidazolici, alla lecitina di soia o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti (elencati al paragrafo 6.1) o dei medicinali assunti con la terapia combinata.

4.5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipomagnesiemia

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

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

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del

polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, 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 si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Terapia combinata

In caso di terapia combinata, devono essere tenuti in considerazione i Riassunti 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 ed altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione acida che richiedono un trattamento a lungo termine, pantoprazolo, come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio 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 (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con PANTOPRAZOLO Tiefenbacher può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

Questo medicinale contiene maltitolo.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene lecitina derivata dall'olio di soia. Se il paziente è allergico alle arachidi o alla soia, non deve usare questo medicinale.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

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

Interferenza con esami di laboratorio

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

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 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 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.

Metotressato

È stato riportato che l'uso concomitante di alte dosi di metotressato (per esempio 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto nei casi in cui siano usate alte dosi di metotressato, per esempio per il cancro e la psoriasi, si deve considerare una sospensione temporanea di pantoprazolo.

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 Tiefenbacher 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 Tiefenbacher deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 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.

4.10 Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADR). Le ADR 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	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia Leucopenia Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), variazioni di peso		Iponatremia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); ipocalcemia ¹⁾ ; ipokaliemia
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	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 disturbi addominali			

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
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		Eruzioni cutanee /esantema/eruzione, prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità, lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di disturbi elettrolitici
Patologie renali e 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 a ipomagnesemia

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 riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

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.

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoteraputica: inibitori della pompa protonica.

Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

Il pantoprazolo è un derivato benzimidazolico sostituito che inibisce la secrezione acida nello stomaco tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi delle cellule parietali dove inibisce l'enzima H^+ , K^+ -ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione dell'acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la scomparsa dei sintomi si raggiunge in 2 settimane. Come per gli altri inibitori della pompa protonica e per gli inibitori dei recettori H_2 , il trattamento con il pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e di conseguenza un aumento della gastrina proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima distale rispetto al recettore cellulare, può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso sia che il prodotto venga somministrato per via orale che per via endovenosa.

Con il pantoprazolo aumentano i valori di gastrinemia a digiuno. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano il valore superiore del limite. Durante il trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrinemia raddoppiano. Un aumento eccessivo, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, in una minoranza di casi durante il trattamento a lungo termine, si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in accordo con gli studi condotti fino ad ora (vedere paragrafo 5.3), la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici può essere esclusa nell'uomo.

In accordo con i risultati degli studi nell'animale, non si può escludere completamente un'influenza del trattamento a lungo termine superiore ad un anno con il pantoprazolo sui parametri endocrini della tiroide e degli enzimi epatici.

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

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per

consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.3 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 2 - 3 µg/ml vengono raggiunte in media circa 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 del pantoprazolo alle proteine sieriche è circa del 98%. Il volume di distribuzione è circa 0,15 l/kg.

Eliminazione

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. 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 h) non è molto più prolungata di quella di pantoprazolo.

Gruppi particolari di pazienti

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 del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita di pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate.

Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente prolungata (2 - 3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child) i valori dell'emivita aumentino fino a 7 - 9 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore pari a 5 - 7, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,5 rispetto a quella dei soggetti sani.

Un leggero aumento dei valori di AUC e Cmax 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 Cmax erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 - 16 anni non 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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore dello stomaco 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 permette di concludere che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico con dosi elevate.

Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina e fu attribuito alla elevata metabolizzazione di 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 pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti dannosi 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 né effetti teratogeni.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.2 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Maltitolo (E 965)

Crospovidone tipo B

Carmellosa sodica

Sodio carbonato anidro (E 500)

Calcio stearato

Rivestimento della compressa

Polivinilalcol

Talco (E 553b)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 3350

Lecitina di soia (E 322)

Ferro ossido giallo (E 172)

Sodio carbonato anidro (E 500)

Acido metacrilico-copolimero etil acrilato (1:1)

Trietil citrato (E 1505)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Per i blister in Alu/Alu: 3 anni

Per i flaconi HDPE: 3 anni

Dopo la prima apertura del flacone, utilizzare il medicinale entro 3 mesi.

6.4 Particolari precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alu/Alu.

Contenitore HDPE con chiusura in PP e dissecante.

Confezioni:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 28 (2X14), 30, 50, 56, 60, 98, 100 compresse gastroresistenti (confezionamento in blister).

14, 28, 100 compresse gastroresistenti (contenitore HDPE).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.7 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

ALFRED E. TIEFENBACHER

(GmbH & Co. KG)

Van-der-Smissen-Str. 1

22767 Amburgo

Germania

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

PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 7 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437176
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 10 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437188
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437190
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 15 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437202
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 20 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437214
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437226
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 28 (2x14) compresse in
blister AI/AI – AIC 038437238
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 30 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437240
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 50 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437253
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437265
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 60 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437277
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 98 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437289
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in blister
AI/AI – AIC 038437291
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in flacone
HDPE – AIC 038437303
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in flacone
HDPE – AIC 038437315
PANTOPRAZOLO Tiefenbacher 40 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in
flacone HDPE – AIC 038437327

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Luglio 2009/Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO