

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente contiene 20 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato 22,6 mg).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compresse di colore giallo con rivestimento gastroresistente, di forma ovale, biconvesse con stampato "II" su di un lato e lisce sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Ranbaxy è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni per:

- Esofagite da reflusso sintomatica.

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

Pantoprazolo Ranbaxy è indicato negli adulti per:

- Prevenzione delle ulcere gastroduodenali causate dai farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi (FANS) in pazienti a rischio che richiedono un trattamento continuo con FANS (Farmaci anti-infiammatori non steroidei) (vedere paragrafo 4.4).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni*

#### Esofagite da reflusso sintomatica

La dose orale raccomandata è una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy 20 mg al giorno. Il sollievo sintomatico si ottiene in genere entro 2-4 settimane. Se ciò non è sufficiente, il sollievo sintomatico si otterrà normalmente entro altre 4 settimane. Una volta ottenuto il sollievo sintomatico, si può controllare il loro ripresentarsi utilizzando un regime al bisogno di 20 mg una volta al giorno, assumendo una compressa quando necessario. Si può valutare il passaggio ad una terapia continuativa nel caso in cui non possa essere mantenuto un soddisfacente controllo dei sintomi con il trattamento al bisogno.

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

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento di una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy 20 mg al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di ricaduta. In questo caso è disponibile la compressa di Pantoprazolo Ranbaxy 40 mg. Dopo la guarigione della ricaduta, la dose può essere nuovamente ridotta alla compressa da 20 mg di Pantoprazolo Ranbaxy.

#### *Adulti*

Prevenzione delle ulcere gastroduodenali causate dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che richiedono un trattamento continuativo con FANS  
La dose orale raccomandata è una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy 20 mg al giorno.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

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

#### *Pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti anziani non è necessario un adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazione pediatrica

Pantoprazolo Ranbaxy non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni data la limitata disponibilità di dati di efficacia e di sicurezza in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

#### Uso orale

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli componenti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, gli enzimi epatici devono essere monitorati regolarmente nel corso del trattamento con il pantoprazolo, in particolare nell'uso a lungo termine. In caso di aumento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

#### *Co-somministrazione di FANS*

L'uso di Pantoprazolo Ranbaxy 20 mg per la prevenzione delle ulcere gastroduodenali causate da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato nei pazienti che necessitano di un trattamento continuativo con FANS e presentano un aumentato rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali.

Il rischio aumentato deve essere valutato sulla base di fattori di rischio individuali, quali l'età elevata (più di 65 anni), anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale oppure per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

### *Neoplasia gastrica*

La risposta sintomatica di pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasie gastriche e può ritardare la diagnosi.

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (quali significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) ed in caso di sospetta o effettiva ulcera gastrica, si deve escludere una patologia maligna.

Si devono valutare ulteriori indagini diagnostiche se i sintomi persistono malgrado una terapia appropriata.

### *Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV*

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

### *Influenza sull'assorbimento della Vitamina B12*

Come tutti i medicinali che bloccano la secrezione acida, il pantoprazolo può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipocloridria o di acloridria. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in terapia a lungo termine che ne hanno depositi ridotti o con fattori di rischio relativi al ridotto assorbimento di vitamina B12 o se si manifestano i relativi sintomi clinici.

### *Trattamento a lungo termine*

Nel trattamento a lungo termine, in particolare quando si supera un periodo di trattamento di un anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare controllo.

### *Infezioni gastrointestinali causate da batteri*

Il trattamento con pantoprazolo può determinare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

### *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 come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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 delle ossa*

Gli inibitori della pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica 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.

### *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 Ranbaxy. 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 gli 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 Ranbaxy 20 mg compresse deve essere sospeso per almeno cinque 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 e altre forme di interazione**

#### Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa dell'inibizione, intensa e di lunga durata, della secrezione acida, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali dove il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, per esempio alcuni azoli antimicotici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo ed altri medicinali come erlotinib.

#### Inibitori della proteasi dell'HIV

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

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

#### Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

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

#### Metrotrexato

In alcuni pazienti è stato osservato un aumento dei livelli di metotrexato con l'uso concomitante di alte dosi di metotrexato (ad esempio 300 mg) e di inibitori della pompa protonica. Pertanto, nei regimi in cui vengono utilizzate alte dosi di metotrexato, ad esempio per cancro e psoriasi, può essere necessario considerare la sospensione temporanea di pantoprazolo.

#### Altri studi di interazione

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

Studi di interazione con farmaci pure metabolizzati attraverso queste vie, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel ed etinil-estradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

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

I risultati di svariati studi di interazione dimostrano che il pantoprazolo non influisce sul metabolismo di sostanze attive metabolizzate dal CYP1A2 (come caffeina e teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), dal CYP2D6 (come metoprololo) e dal CYP2E1 (come l'etanolo), o non interferisce con l'assorbimento della digossina correlato con la p-glicoproteina.

Non sono state evidenziate interazioni in caso di co-somministrazione di antiacidi.

Sono stati effettuati studi di cinetica nell'uomo somministrando pantoprazolo contemporaneamente ai citati antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative.

Medicinali che inibiscono o includono il CYP2C19:

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

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

##### Allattamento

Studi negli animali hanno mostrato escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Pantoprazolo Ranbaxy tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Pantoprazolo Ranbaxy per la donna.

##### Fertilità

Negli studi condotti sugli animali non vi è evidenza di compromissione della fertilità a seguito di somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Possono verificarsi effetti indesiderati, quali capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se questo si verifica, il paziente non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti presenti effetti indesiderati al medicinale. Gli effetti indesiderati riportati più comunemente sono diarrea e cefalea, entrambe si verificano in circa l'1% dei pazienti.

La tabella che segue elenca gli effetti indesiderati riportati con pantoprazolo, raggruppati secondo la seguente classificazione delle frequenze:

molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comuni (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ ); molto rari ( $<1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per tutti gli effetti indesiderati riportati nell'esperienza di post-marketing, non è possibile applicare una frequenza e pertanto sono riportati come "frequenza non nota".

All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono menzionati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Effetti indesiderati con pantoprazolo in studi clinici e durante l'esperienza di post-marketing

<b>Frequenze</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto rari</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Classe Organo/sistema</b>					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; leucopenia; pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (inclusi reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni di peso		Iponatriemia, ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); ipocalcemia <sup>(1)</sup> ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le aggravanti)	Disorientamento (e tutte le aggravanti)	Allucinazioni, confusione (specialmente nei pazienti predisposti, nonché aggravamento di questi sintomi in caso di esistenza pregressa)

<b>Frequenze</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto rari</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Classe Organo/sistema</b>					
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi/ Visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; dilatazione e gonfiore addominale; stitichezza; secchezza della bocca; dolore e disturbo addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT);	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare, ittero, insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea/ esantema/ eruzioni; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità, lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere 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		Spasmi muscolari <sup>(2)</sup>
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 al sito		Astenia, fatica e malessere	Aumento della temperatura		

<b>Frequenze</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto rari</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Classe Organo/sistema</b>					
di somministrazione			corporea; edema periferico		

(1) Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia

(2) Spasmi muscolari come conseguenza di disturbi elettrolitici

### **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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg per somministrati per via endovenosa in due minuti è stata ben tollerata.

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

In caso di un sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non si può formulare alcuna specifica raccomandazione terapeutica oltre al trattamento sintomatico e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, codice ATC: AO2BC02

#### Meccanismo d'azione

Il pantoprazolo è un benzimidazolo sostituito che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco tramite la sua azione specifica di bloccaggio sulla pompa protonica delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi, cioè la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e influenza la secrezione sia basale sia acida stimolata. Nella maggior parte dei pazienti il sollievo dai sintomi è raggiunto entro 2 settimane. Come con gli altri inibitori della pompa protonica e gli inibitori dei recettori H<sub>2</sub>, il trattamento con il pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e di conseguenza aumenta la gastrina in proporzione alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima distalmente rispetto al livello del recettore cellulare, esso può influenzare la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è il medesimo sia dopo somministrazione orale che endovenosa del medicinale.

#### Effetti farmacodinamici



I valori della gastrina a digiuno aumentano con il pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggior parte dei casi essi non superano il valore massimo normale. Nel corso del trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un aumento eccessivo si verifica comunque solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi si osserva un aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi finora condotti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, che era stata trovata nel corso di esperimenti negli animali (vedere il paragrafo 5.3) non è stata riscontrata nell'uomo.

Sulla base dei risultati degli studi negli animali, non si può del tutto escludere la possibilità che un trattamento a lungo termine con il pantoprazolo, che superi un anno, influenzi i parametri endocrini degli enzimi tiroidei.

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 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e la sua concentrazione plasmatica massima viene raggiunta anche dopo una singola dose orale da 20 mg. Le massime concentrazioni sieriche, di circa 1-1,5 µg/ml, vengono raggiunte in media 2-2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti anche dopo somministrazioni ripetute.

La farmacocinetica non si modifica dopo una somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosaggio compreso tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è praticamente lineare in seguito a somministrazione sia orale che endovenosa.

La biodisponibilità assoluta della compressa è risultata essere circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non ha influenzato l'AUC, la concentrazione serica massima e di conseguenza neppure la biodisponibilità. L'assunzione concomitante di cibo aumenta soltanto la variabilità del tempo di latenza.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

Sono stati segnalati alcuni casi di pazienti con eliminazione rallentata. A causa dello specifico legame del pantoprazolo con la pompa protonica delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla alla durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto superiore.

L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (80% circa) dei metaboliti del pantoprazolo; la parte rimanente viene escreta con le feci. Il metabolita principale, sia nel siero che

nelle urine, è il desmetilpantoprazolo, che viene coniugato con il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto maggiore di quella del pantoprazolo.

### Popolazioni speciali

#### *Metabolizzatori lenti*

Circa il 3% della popolazione europea manca di un enzima funzionale del CYP2C19 e sono detti "cattivi metabolizzatori". In questi individui il metabolismo del pantoprazolo è probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo somministrazione di una dose singola di 40 mg di pantoprazolo, l'AUC media delle concentrazioni plasmatiche-tempo, era approssimativamente 6 volte più elevata nei cattivi metabolizzatori rispetto ai soggetti con l'enzima funzionale del CYP2C19 (buoni metabolizzatori). Le concentrazioni medie plasmatiche di picco erano aumentate di circa il 60%. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia del pantoprazolo.

#### *Compromissione renale*

Non è raccomandata una riduzione della dose in caso di somministrazione del pantoprazolo nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (inclusi pazienti dializzati). Come nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Solo quantità minime del pantoprazolo sono dializzabili. Benché il metabolita principale abbia un'emivita moderatamente più breve (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e pertanto non si verifica accumulo.

#### *Compromissione epatica*

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo *Child*) i valori di emivita aumentino fino a 3-6 ore e quelli dell'AUC siano 3-5 volte maggiori, la concentrazione sierica massima risulta essere solo leggermente aumentata di circa 1,3 volte in confronto ai soggetti sani.

#### *Anziani*

Anche un lieve aumento di AUC e C<sub>max</sub> in volontari anziani rispetto a volontari più giovani non è risultato essere clinicamente significativo.

#### *Popolazione pediatrica*

In seguito alla somministrazione di dosi orali singole di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 – 16 anni, i valori dell'AUC e C<sub>max</sub> rientravano nell'intervallo dei corrispondenti valori negli adulti. In seguito alla somministrazione di dosi endovenose singole di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 – 16 anni, non è stata riscontrata alcuna significativa associazione tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano coerenti con i dati negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non evidenziano alcun particolare pericolo per l'uomo in base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità per somministrazioni ripetute e di genotossicità.

In studi di carcinogenicità a due anni nel ratto, sono state evidenziate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, in uno studio sono stati riscontrati papillomi a cellule squamose nello stomaco anteriore di ratti. Il meccanismo mediante il quale i benzimidazoli sostituiti inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato studiato accuratamente, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria causata dai livelli eccessivamente aumentati di gastrina nel siero che si verificano nel ratto durante il trattamento cronico con dosi elevate.

In studi nei roditori della durata di 2 anni si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina, fenomeno interpretato come dovuto all'elevata velocità metabolica del pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di variazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato in un gruppo di ratti che aveva ricevuto la dose più elevata (200 mg/kg). L'insorgenza di queste neoplasie è associata alle variazioni indotte dal pantoprazolo nel catabolismo della tiroxina nel fegato di ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non ci si aspetta che vi possano essere degli effetti pericolosi a livello tiroideo.

In studi sulla riproduzione negli animali sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

Gli studi non hanno evidenziato alcuna influenza negativa sulla fertilità né effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e si è trovato che aumenta nello stadio avanzato della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione del pantoprazolo nel feto aumenta appena prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo:*

sodio carbonato anidro  
mannitolo  
crospovidone tipo A  
ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
calcio stearato

#### *Sub-rivestimento:*

ipromellosa  
glicole propilenico  
povidone K30  
titanio diossido (E 171)  
ferro ossido giallo (E 172)

#### *Rivestimento enterico:*

acido metacrilico-metacrilato copolimero (1:1)  
trietilcitrato  
sodio laurilsolfato  
titanio diossido (E 171)  
talco  
ferro ossido giallo (E 172)

#### *Inchiostro di stampa:*

shellac  
etanolo  
alcol isopropilico  
ferro ossido nero (E 172)  
alcol N-butilico  
glicole propilenico  
idrossido di ammonio (28%)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni originali: blister Alu/Alu da 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 compresse gastroresistenti e confezione ospedaliera da 500 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano

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

- 039015019 "20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015021 "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015033 "20 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015045 "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015058 "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015060 "20 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015072 "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015084 "20 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015096 "20 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015108 "20 mg compresse gastroresistenti" 500 compresse in blister Alu/Alu – confezione ospedaliera

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato 45,2 mg).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compresse di colore giallo con rivestimento gastroresistente, di forma ovale, biconvesse, con stampato "IV" su di un lato e lisce sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Ranbaxy è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni per

- Esofagite da reflusso.
- Pantoprazolo Ranbaxy è indicato negli adulti per: Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in associazione con un'appropriate terapia antibiotica in pazienti con ulcere associate ad *H. pylori*.
- Ulcera gastrica e duodenale.
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altri stati patologici da ipersecrezione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni*

##### Esofagite da reflusso

Una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy al giorno. In casi particolari, specialmente quando non si sia ottenuta risposta ad altri trattamenti, la dose può essere raddoppiata (passare a 2 compresse di Pantoprazolo Ranbaxy al giorno). Il trattamento dell'esofagite da reflusso di solito richiede 4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, la cicatrizzazione di solito viene ottenuta entro le successive 4 settimane.

*Adulti*

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

I pazienti positivi all'*H. pylori* con ulcere gastriche o duodenali, si deve ottenere l'eradicazione del germe con una terapia di associazione. Si devono tenere in considerazione le linee-guida locali (ad

esempio Raccomandazioni nazionali) relative alla resistenza batterica ed alla prescrizione e all'uso appropriato degli agenti antibatterici. A seconda del quadro relativo alla resistenza, le seguenti associazioni possono essere raccomandate per l'eradicazione dell'*H. pylori*:

- a) Una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy, due volte al giorno  
+ amoxicillina 1000 mg, due volte al giorno  
+ claritromicina 500 mg, due volte al giorno.
- b) Una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy, due volte al giorno  
+ metronidazolo 400 – 500 mg (o tinidazolo 500 mg), due volte al giorno  
+ claritromicina 250 – 500 mg, due volte al giorno.
- c) Una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy, due volte al giorno  
+ amoxicillina 1000 mg, due volte a 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 Pantoprazolo Ranbaxy deve essere assunta un'ora prima del pasto serale. La terapia combinata viene seguita in genere per 7 giorni e può essere prolungata per altri 7 giorni, per un totale di due settimane. Se per assicurare la guarigione delle ulcere, è indicato un ulteriore trattamento con Pantoprazolo Ranbaxy, devono essere considerate le raccomandazioni posologiche per le ulcere gastriche e duodenali.

Se la terapia combinata non è un'opzione, ad esempio se il paziente è risultato negativo all'*H. pylori*, le seguenti linee-guida posologiche si applicano alla monoterapia con Pantoprazolo Ranbaxy.

#### Trattamento dell'ulcera gastrica

Una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy al giorno. In casi particolari, specialmente quando non si sia ottenuta risposta ad altri trattamenti, la dose può essere raddoppiata (aumentare a 2 compresse di Pantoprazolo Ranbaxy al giorno). Il trattamento dell'ulcera gastrica di solito richiede 4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, la cicatrizzazione di solito viene ottenuta entro le successive 4 settimane.

#### Trattamento dell'ulcera duodenale

Una compressa di Pantoprazolo Ranbaxy al giorno. In casi particolari, specialmente quando non si sia ottenuta risposta ad altri trattamenti, la dose può essere raddoppiata (aumentare a 2 compresse di Pantoprazolo Ranbaxy al giorno). Un'ulcera duodenale di solito si cicatrizza entro 2 settimane. Se un periodo di 2 settimane non è sufficiente, la cicatrizzazione si può raggiungere, nella maggior parte dei casi, entro altre 2 settimane.

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

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e di altri stati patologici da ipersecrezione, i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di Pantoprazolo Ranbaxy 40 mg). La dose può in seguito essere aumentata o ridotta, secondo necessità, in base a misurazioni della secrezione acida gastrica. Nel caso di dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere. È possibile aumentare temporaneamente la dose al di sopra dei 160 mg di pantoprazolo, ma solo per un periodo non superiore a quello necessario ad ottenere un controllo adeguato della secrezione acida.

La durata del trattamento nella sindrome di Zollinger-Ellison e in altri stati patologici da ipersecrezione non ha restrizioni e deve essere adattata secondo le necessità cliniche.

#### *Pazienti con compromissione e epatica*

Nei pazienti con grave compromissione epatica non si deve superare la dose giornaliera di 20 mg di Pantoprazolo Ranbaxy (1 compressa da 20 mg di pantoprazolo). Pantoprazolo non deve essere usato nella terapia in associazione per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nei pazienti con insufficienza epatica di grado da moderato a grave, in quanto al momento non vi sono dati disponibili in merito all'efficacia e alla sicurezza del pantoprazolo nella terapia in associazione in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta non è richiesto un aggiustamento della dose. Pantoprazolo Ranbaxy non deve essere usato nella terapia in associazione per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nei pazienti con insufficienza renale, in quanto al momento non vi sono dati disponibili in merito all'efficacia e alla sicurezza del pantoprazolo nella terapia in associazione in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2)..

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti anziani non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Pantoprazolo Ranbaxy non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni, data la limitata disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia in questo gruppo di pazienti.

#### Modo di somministrazione

##### Uso orale

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli componenti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con grave compromissione epatica, si devono monitorare regolarmente gli enzimi epatici durante il trattamento con pantoprazolo, in particolare nell'uso a lungo termine. In caso di aumento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

#### *Terapia combinata*

Quando si effettua la terapia in associazione, si deve fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi altri farmaci.

#### *Neoplasia gastrica*

La risposta sintomatica di pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasie gastriche e può ritardare la diagnosi.

Se si manifestano dei sintomi di allarme (quali significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di sospetta o effettiva ulcera gastrica, si deve escludere una patologia maligna.

Si devono valutare ulteriori indagini diagnostiche se i sintomi persistono malgrado una terapia appropriata.

#### *Co-somministrazione con inibitori della proteasi dell'HIV*

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

#### *Influenza sull'assorbimento della Vitamina B12*

Nei pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison e altri stati patologici da ipersecrezione che richiedono un trattamento a lungo termine, il pantoprazolo, come tutti i medicinali che bloccano la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipocloridria o di acloridria. Ciò va preso in considerazione nei pazienti in terapia a lungo termine che ne hanno depositi ridotti o con fattori di rischio relativi al ridotto assorbimento di vitamina B12 se si manifestano i relativi sintomi clinici.

#### *Trattamento a lungo termine*

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

#### *Infezioni gastrointestinali causate da batteri*

Il trattamento con pantoprazolo può determinare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella*, *Campylobacter* o *C. difficile*.

#### *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 come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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 delle ossa*

Gli inibitori della pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica 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.

#### *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 Ranbaxy. La comparsa di LECS, in seguito ad un trattamento con un inibitore della pompa protonica, può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

#### *Interferenza con gli 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 Ranbaxy 40 mg compresse deve essere sospeso per almeno cinque 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 e altre forme di interazione**

##### Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa dell'inibizione, intensa e di lunga durata, della secrezione acida, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri farmaci dove il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, per esempio alcuni azoli antimicotici, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo ed altri medicinali come erlotinib.

##### Inibitori della proteasi dell'HIV

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

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

##### Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

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

##### Metrotrexato

In alcuni pazienti è stato osservato un aumento dei livelli di metotrexato con l'uso concomitante di alte dosi di metotrexato (ad esempio 300 mg) e di inibitori della pompa protonica. Pertanto, nei regimi in cui vengono utilizzate alte dosi di metotrexato, ad esempio per cancro e psoriasi, può essere necessario considerare la sospensione temporanea di pantoprazolo.

##### Altri studi di interazione

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

Studi di interazione con farmaci pure metabolizzati attraverso queste vie, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel ed etinil-estradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

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

I risultati di svariati studi di interazione dimostrano che il pantoprazolo non influisce sul metabolismo di sostanze attive metabolizzate dal CYP1A2 (come caffeina e teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), dal CYP2D6 (come metoprololo) e dal CYP2E1 (come l'etanolo) o non interferisce con l'assorbimento della digossina correlato con la p-glicoproteina.

Non sono state evidenziate interazioni in caso di co-somministrazione di antiacidi.

Sono stati anche effettuati studi di interazione nell'uomo somministrando pantoprazolo contemporaneamente ai citati antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative.

Medicinali che inibiscono o includono il CYP2C19:

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

Studi sugli animali hanno mostrato escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Pantoprazolo Ranbaxy tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con Pantoprazolo Ranbaxy per la donna.

##### Fertilità

Negli studi condotti sugli animali non vi è evidenza di compromissione della fertilità a seguito di somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Possono verificarsi reazioni avverse come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se questo si verifica, il paziente non deve guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti presenti effetti indesiderati al medicinale. Gli effetti indesiderati riportati più comunemente sono diarrea e cefalea, entrambe si verificano in circa l'1% dei pazienti.

La tabella che segue elenca gli effetti indesiderati riportati con pantoprazolo, raggruppati secondo la seguente classificazione delle frequenze:

molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comuni (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ ); molto rari ( $<1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per tutti gli effetti indesiderati riportati nell'esperienza di post-marketing, non è possibile applicare una frequenza e pertanto sono riportati come "frequenza non nota".

All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono menzionati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Effetti indesiderati con pantoprazolo in studi clinici e durante l'esperienza post-marketing

<b>Frequenze</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto rari</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classe Organo/sistema</b>					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; leucopenia, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (inclusi reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni di peso		Iponatriemia, ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4) Ipocalcemia <sup>(1)</sup> ; ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le aggravanti)	Disorientamento (e tutte le aggravanti)	Allucinazioni; confusione (specialmente nei pazienti predisposti, nonché aggravamento di questi sintomi in caso di esistenza pregressa)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia

<b>Frequenze</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto rari</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classe Organo/sistema</b>					
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi/ visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; dilatazione e gonfiore addominale; stitichezza; secchezza della bocca; dolore e disturbo addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT);	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare; ittero; insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea/ esantema/ eruzioni; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità, lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere 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		Spasmi muscolari <sup>(2)</sup>
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale, con possibile progressione a insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della			Ginecomastia		

<b>Frequenze</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto rari</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classe Organo/sistema</b>					
mammella					
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione		Astenia, fatica e malessere	Aumento della temperatura corporea; edema periferico		

<sup>(1)</sup> Ipopocalcemia in associazione con ipomagnesiemia

<sup>(2)</sup> Spasmi muscolari come conseguenza di disturbi elettrolitici

### 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

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

In caso di un sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non si può formulare alcuna specifica raccomandazione terapeutica oltre al trattamento sintomatico e di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, codice ATC: AO2BC02

#### Meccanismo di azione

Il pantoprazolo è un benzimidazolo sostituito che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco tramite la sua azione specifica di bloccaggio sulla pompa protonica delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi, cioè la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e influenza la secrezione sia basale sia acida stimolata. Nella maggior parte dei pazienti il sollievo dai sintomi è raggiunto entro 2 settimane. Come con gli altri inibitori della pompa protonica e gli inibitori dei recettori H<sub>2</sub>, il trattamento con il pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e di conseguenza del aumenta la gastrina in proporzione alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima distalmente rispetto al livello del recettore cellulare, la sostanza può influenzare la

secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è il medesimo sia dopo somministrazione orale che endovenosa del medicinale.

### Effetti farmacodinamici

I valori della gastrina a digiuno aumentano con il pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggior parte dei casi essi non superano il valore massimo normale. Nel corso del trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un aumento eccessivo si verifica comunque solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi si osserva un aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi finora condotti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, che era stata trovata nel corso di esperimenti negli animali (vedere il paragrafo 5.3) non è stata riscontrata nell'uomo.

Sulla base dei risultati degli studi negli animali, non si può del tutto escludere la possibilità che un trattamento a lungo termine con il pantoprazolo, che superi un anno, influenzi i parametri endocrini degli enzimi tiroidei.

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 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e la sua concentrazione plasmatica massima viene raggiunta anche dopo una singola dose orale da 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche, di circa 2-3 µg/ml, vengono raggiunte in media 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti anche dopo somministrazioni ripetute.

La farmacocinetica non si modifica dopo una somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosaggio compreso tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare in seguito a somministrazione sia orale che endovenosa.

La biodisponibilità assoluta della compressa è risultata essere circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non ha influenzato l'AUC, la concentrazione sierica massima e di conseguenza neppure la biodisponibilità. L'assunzione concomitante di cibo aumenta soltanto la variabilità del tempo di latenza.

### Distribuzione

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

**Biotrasformazione** La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La via metabolica principale è la demetilazione da parte del CYP2C19 con conseguente coniugazione a solfato, altre vie metaboliche includono l'ossidazione da parte del CYP3A4.

### Eliminazione

L'emivita terminale è di circa 1 ora e la clearance è di circa 0,1 l/h/kg. Sono stati segnalati alcuni casi di pazienti con eliminazione rallentata. A causa dello specifico legame del pantoprazolo con la pompa protonica delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla alla durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto superiore.

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

### Popolazioni speciali

#### Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea manca di un enzima funzionale del CYP2C19 e sono detti "cattivi metabolizzatori". In questi individui il metabolismo del pantoprazolo è probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo somministrazione di una dose singola di 40 mg di pantoprazolo, l'AUC media delle concentrazioni plasmatiche-tempo, era approssimativamente 6 volte più elevata nei cattivi metabolizzatori rispetto ai soggetti con l'enzima funzionale del CYP2C19 (buoni metabolizzatori). Le concentrazioni medie plasmatiche di picco erano aumentate di circa il 60%. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia del pantoprazolo.

#### Compromissione renale

Non è raccomandata una riduzione della dose in caso di somministrazione del pantoprazolo nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (inclusi pazienti dializzati). Come nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Solo quantità minime del pantoprazolo sono dializzabili. Benché il metabolita principale abbia un'emivita moderatamente più breve (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e pertanto non si verifica accumulo.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo *Child*) i valori di emivita aumentino fino a 7-9 ore e quelli dell'AUC siano di 5-7 volte maggiori, la concentrazione sierica massima risultava essere solo leggermente aumentata di circa 1,5 volte in confronto ai soggetti sani.

#### Anziani

Anche un lieve aumento di AUC e C<sub>max</sub> in volontari anziani rispetto a volontari più giovani non è risultato essere clinicamente significativo.

*Popolazione pediatrica* In seguito alla somministrazione di dosi orali singole di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 – 16 anni, i valori dell'AUC e C<sub>max</sub> rientravano nell'intervallo dei corrispondenti valori negli adulti.

In seguito alla somministrazione di dosi endovenose singole di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo in bambini di 2 – 16 anni, non è stata riscontrata alcuna significativa associazione tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione erano coerenti con i dati negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non evidenziano alcun particolare pericolo per l'uomo in base a studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità per somministrazioni ripetute e di genotossicità.

In studi di carcinogenicità a due anni nel ratto, sono state evidenziate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, sono stati riscontrati papillomi a cellule squamose nello stomaco anteriore di ratti. Il

meccanismo mediante il quale i benzimidazoli sostituiti inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato studiato accuratamente, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria causata dai livelli eccessivamente aumentati di gastrinemia che si verificano nel ratto durante il trattamento cronico con dosi elevate.

In studi nei roditori della durata di 2 anni si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina, fenomeno interpretato come dovuto all'elevata velocità metabolica del pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di variazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato in un gruppo di ratti che aveva ricevuto la dose più elevata (200 mg/kg). L'insorgenza di queste neoplasie è associata alle variazioni indotte dal pantoprazolo nel catabolismo della tiroxina nel fegato di ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non ci si aspetta che vi possano essere degli effetti pericolosi a livello tiroideo.

In studi sulla riproduzione negli animali sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

Gli studi non hanno evidenziato alcuna influenza negativa sulla fertilità né effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e si è trovato che aumenta nello stadio avanzato della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione del pantoprazolo nel feto aumenta appena prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo:*

sodio carbonato anidro  
mannitolo  
crospovidone tipo A  
ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
calcio stearato

#### *Sub-rivestimento:*

ipromellosa  
glicole propilenico  
povidone K30  
titanio diossido (E 171)  
ferro ossido giallo (E 172)

#### *Rivestimento enterico:*

acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1)  
trietilcitrate  
sodio laurilsolfato  
titanio diossido (E 171)  
talco  
ferro ossido giallo (E 172)

#### *Inchiostro di stampa:*

shellac  
etanolo



alcol isopropilico  
ferro ossido nero (E 172)  
alcol N-butilico  
glicole propilenico  
idrossido di ammonio (28%)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni originali: blister Alu/Alu da 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 compresse gastroresistenti e confezione ospedaliera da 500 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano

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

- 039015110 "40 mg compresse gastroresistenti" 500 compresse in blister Alu/Alu – confezione ospedaliera  
- 039015122 "40 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015134 "40 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015146 "40 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015159 "40 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015161 "40 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015173 "40 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015185 "40 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015197 "40 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister Alu/Alu  
- 039015209 "40 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister Alu/Alu

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco