

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Accord 40 mg Polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 40 mg di Pantoprazolo (come sodio sesquidrato).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, quindi è essenzialmente 'privo di sodio'.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Accord è indicato per:

- Esofagite da reflusso.
- Ulcera gastrica e duodenale.
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La somministrazione endovenosa di Pantoprazolo Accord è raccomandata solo se la somministrazione orale non è appropriata. I dati sulla somministrazione endovenosa sono disponibili fino a 7 giorni di trattamento. Pertanto, non appena è possibile istituire una terapia orale, il trattamento con Pantoprazolo Accord per via endovenosa deve essere interrotto e proseguito con pantoprazolo 40 mg per via orale.

##### *Dose raccomandata*

Ulcera gastrica e duodenale, esofagite da reflusso

La dose raccomandata per la somministrazione endovenosa è di un flaconcino di Pantoprazolo Accord (40 mg pantoprazolo) al giorno.

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

Per il trattamento a lungo termine della Sindrome di Zollinger-Ellison e degli altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida i pazienti devono iniziare il trattamento con

una dose giornaliera di 80 mg di Pantoprazolo Accord. In seguito, il dosaggio può essere aggiustato gradualmente secondo necessità sulla base di valutazioni strumentali della secrezione acida individuale. Con dosaggi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere. È possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg di pantoprazolo ma per periodi non superiori a quanto necessario per ottenere un controllo adeguato della secrezione acida.

In caso sia richiesto un rapido controllo dell'acidità, una dose iniziale di 2 x 80 mg di Pantoprazolo Accord 40 mg è sufficiente per ridurre la secrezione acida nell'intervallo desiderato (<10 mEq/h) entro un'ora nella maggior parte dei pazienti.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (mezzo flaconcino da 40 mg di Pantoprazolo Accord) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con danno 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.

#### *Popolazione pediatrica*

L'esperienza sull'uso nei bambini è limitata. Pertanto Pantoprazolo Accord non è raccomandato per l'uso in pazienti di età inferiore ai 18 anni fino a quando saranno disponibili ulteriori dati.

#### *Modo di somministrazione*

Questo medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto appropriata supervisione medica.

Una soluzione pronta all'uso va preparata in 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Per le istruzioni sulla preparazione vedere paragrafo 6.6. La soluzione ricostituita può essere somministrata direttamente o dopo ulteriore diluizione con 100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o soluzione iniettabile di glucosio 55 mg/ml (5%).

Dopo la preparazione la soluzione deve essere utilizzata entro 12 ore.

Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa in un intervallo di tempo di 2 - 15 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

##### *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.

##### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con grave compromissione epatica, gli enzimi epatici devono essere monitorati durante la terapia. In caso di aumento degli enzimi epatici, si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

##### *Co-somministrazione con atazanavir*

La co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica non è raccomandata (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.

##### *Infezioni gastrointestinali causate da batteri*

Il pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (IPP), può aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con Pantoprazolo Accord 40 mg può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter*.

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

##### *Ipomagnesiemia*

È stato osservato che gli inibitori della pompa protonica (IPP), come il pantoprazolo, possono causare grave ipomagnesiemia in pazienti trattati per almeno tre mesi, e in molti casi per un anno. Possono comparire gravi sintomi di ipomagnesiemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri ed aritmia ventricolare, che inizialmente possono manifestarsi in modo insidioso ed essere così trascurati. Nella maggioranza dei pazienti coinvolti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione degli IPP.

Gli operatori sanitari devono considerare la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con gli IPP e periodicamente nel corso del trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o che assumono IPP in concomitanza con digossina o farmaci che possono causare ipomagnesiemia (ad es. diuretici).

#### *Fratture ossee*

Gli inibitori della pompa protonica, specie se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (>1 anno), possono causare un modesto incremento del rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, principalmente negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura del 10–40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure sulla base delle 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 Accord. 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.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *Effetto del pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali*

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, il pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di medicinali la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, ad esempio 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 modificarne l'efficacia. 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 del Rapporto Internazionale Normalizzato (RIN) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-commercializzazione. Quindi, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (ad es. fenprocumone o warfarin), si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/RIN dopo l'inizio, l'interruzione o durante l'uso discontinuo di pantoprazolo.

#### *Metotressato*

Si è osservato che l'uso concomitante di dosi elevate di metotressato (ad es. 300 mg) ed inibitori della pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto, nei casi in cui vengono utilizzati alti dosaggi di metotressato, ad esempio per tumori e psoriasi, può essere necessario prendere in considerazione una temporanea sospensione del pantoprazolo.

#### *Altri studi di interazione*

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

Non sono state 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 riscontrate interazioni clinicamente significative.

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

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pantoprazolo Accord 40 mg non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di effettiva necessità.

### Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. E' stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto la decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con Pantoprazolo Accord 40 mg deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con Pantoprazolo Accord 40 mg per la madre.

### Fertilità

Non è stata evidenziata compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo in studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Si può prevedere che circa il 5% dei pazienti possa manifestare reazioni avverse al farmaco (ADRs). La ADR più comunemente segnalata è la tromboflebite nella sede di iniezione. Diarrea e mal di testa sono state riscontrate in circa l'1% dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate con pantoprazolo, classificate 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-commercializzazione, 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-commercializzazione

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>					
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			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 complicanze)	Disorientamento (e tutte le complicanze)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti)

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>					
					predisposti, così come aggravamento di questi sintomi in caso di loro preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea; Capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione / visione offuscata		
Patologie gastrointestinali		Diarrea; Nausea/ vomito; Distensione e gonfiore; Stipsi; Secchezza della bocca; Dolore e fastidio addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transamminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea/ esantema/ eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità; Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto		Frattura dell'anca, del polso o della	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare <sup>(2)</sup>

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>					
connettivo		colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Tromboflebite nella sede di iniezione	Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

1. Ipocalcemia in associazione con ipomagnesiemia
2. Spasmo muscolare come conseguenza di uno squilibrio elettrolitico

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sintomi:

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.

Trattamento:

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



## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo di azione

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

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali ove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la libertà dai sintomi viene raggiunta entro 2 settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H<sub>2</sub>, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia per via endovenosa.

#### Effetti farmacodinamici

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il limite superiore di normalità. Durante il trattamento a lungo termine, nella maggioranza dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice a adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi finora eseguiti, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come invece è stato rilevato negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

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

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Farmacocinetica generale

Il profilo farmacocinetico non si modifica 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.

### Distribuzione

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

Biotrasformazione La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato, l'altra via metabolica include l'ossidazione mediante il CYP3A4. L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Sono stati osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

### Eliminazione

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

## Popolazioni speciali

### *Metabolizzatori lenti*

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza di funzionalità dell'enzima CYP2C19 e viene definita come 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 rispetto ai soggetti che hanno un enzima CYP2C19 funzionale (rapidi metabolizzatori). Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche risultava aumentato di circa il 60%. Queste evidenze non hanno implicazioni sulla posologia del pantoprazolo.

### *Danno renale*

Non è raccomandata una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con funzionalità renale compromessa (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del 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.

### *Compromissione epatica*

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.

### *Anziani*

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

### *Popolazione pediatrica*

Dopo somministrazione endovenosa di singole dosi di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni, non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso del paziente. AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati riscontrati negli 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 nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore dello stomaco dei ratti, sono stati osservati 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 nel ratto e nel topo femmina, che è stato attribuito all'elevato tasso di metabolizzazione del pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni 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 della ghiandola tiroidea.

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**

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcino non aperto: 2 anni

Dopo ricostituzione, o ricostituzione e diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 12 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente, a meno che il metodo di apertura e diluizione del prodotto precluda il rischio di contaminazione microbica.

Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

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

Flaconcino da 10 ml in vetro trasparente (tipo I) con tappo in gomma bromobutilica grigia e capsula in alluminio contenente 40 mg di polvere per soluzione iniettabile.

Dimensione delle confezioni:

1 flaconcino  
10 flaconcini

20 flaconcini  
50 flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

La soluzione pronta per l'uso viene preparata iniettando 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) nel flaconcino contenente la polvere. Dopo la ricostituzione il prodotto appare come una soluzione giallognola limpida. Questa soluzione può essere somministrata direttamente oppure dopo diluizione con 100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di glucosio 55 mg/ml (5%). Per la diluizione devono essere usati contenitori di vetro o plastica.

Dopo la ricostituzione, o la ricostituzione e la diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 12 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Pantoprazolo Accord 40 mg non deve essere preparato o miscelato con solventi diversi da quelli sopra indicati.

Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa in 2-15 minuti.

Il contenuto del flaconcino è esclusivamente per una singola somministrazione. Il medicinale non utilizzato o con aspetto alterato (ad es. se si osservano intorbidamento o formazione di precipitato) deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

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

Accord Healthcare Limited,  
Sage House,  
319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

"40 mg polvere per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 10 ml – AIC. 043048014  
"40 mg polvere per soluzione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da 10 ml – AIC. 043048026  
"40 mg polvere per soluzione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da 10 ml – AIC. 043048038  
"40 mg polvere per soluzione iniettabile" 50 flaconcini in vetro da 10 ml – AIC. 043048040

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**