

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecnozol 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato 22,55 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compresse gialle, lisce, di forma ovale, biconvesse. Le dimensioni della compressa sono le seguenti:

- Larghezza: 5.85 mm \pm 0.29 mm (5.56 mm – 6.14 mm)
- Lunghezza: 8.35 mm \pm 0.42 mm (7.93 mm – 8.77 mm)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tecnozol è indicato per l'uso in adulti e adolescenti di 12 anni e oltre per:

- Sintomi da reflusso gastroesofageo.
- Trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive di esofagite da reflusso.

Tecnozol è indicato per l'uso negli adulti:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti di 12 anni e oltre

Sintomi da reflusso gastroesofageo

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa al giorno di Tecnozol 20 mg. Il sollievo dai sintomi si ottiene generalmente entro 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo dei sintomi si otterrà dopo ulteriori 4 settimane di terapia. Una volta ottenuto il controllo della sintomatologia, i sintomi recidivanti possono essere controllati utilizzando una dose di 20 mg una volta al giorno al bisogno, se necessario. Nel caso non sia possibile mantenere un controllo soddisfacente della sintomatologia con il trattamento al bisogno, si può prendere in considerazione il passaggio alla terapia continuativa.

Gestione a lungo termine e prevenzione delle recidive di esofagite da reflusso

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento di una compressa di Tecnozol 20 mg al giorno aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi

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

Adulti

Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e non selettivi in pazienti a rischio con necessità di trattamento continuativo con FANS

Il dosaggio raccomandato per somministrazione orale è di una compressa al giorno di Tecnozol 20 mg).

Bambini al di sotto di 12 anni di età

L'uso di Tecnozol non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Anziani

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

Modo di somministrazione

Uso orale

Tecnozol 20 mg compresse gastroresistenti non deve essere masticato o frantumato, e deve essere deglutito intero con un po' di acqua 1 ora prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica è necessario monitorare regolarmente gli enzimi epatici durante il trattamento con pantoprazolo, in particolare nell'impiego a lungo termine. Nel caso di aumento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

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

Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasia gastrica e ritardare la diagnosi.

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è presente ulcera gastrica, il tumore maligno deve essere escluso.

Ulteriori indagini devono essere considerate se i sintomi persistono nonostante un adeguato trattamento.

Co-somministrazione con inibitori proteasi 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

Pantoprazolo, come tutti i medicinali acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Ciò deve essere considerato in pazienti con riserve corporee limitate di questa vitamina o che presentano fattori di rischio per la riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 nel trattamento a lungo termine o se compaiono i rispettivi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, soprattutto quando supera il periodo di 1 anno, i pazienti devono essere regolarmente monitorati .

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con Tecozol può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come Salmonella e Campylobactero C. difficile.

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 Tecozol. 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.

Ipomagnesemia

L'ipomagnesemia grave è stata riportata in pazienti trattati con inibitori della pompa protonica (PPI) come pantoprazolo per almeno tre mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno. Manifestazioni gravi di ipomagnesemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare possono verificarsi, ma iniziando insidiosamente ed essere trascurato. Nella maggior parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione del PPI.

Nei pazienti sottoposti al trattamento prolungato o che assumono inibitori della pompa protonica come la digossina o farmaci che possono causare ipomagnesemia (ad esempio, diuretici), gli operatori sanitari dovrebbero prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima dell'inizio del trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

Fratture ossee

Inibitori della pompa protonica, soprattutto se usati in dosi elevate e per più lunghi periodi (> 1 anno), possono modestamente aumentare il rischio di frattura dell'anca, polso e della colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio globale di frattura del 10-40%. Una parte di questo aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio.

I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere cure secondo le linee guida cliniche correnti e devono avere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Tecnozol deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa dell'inibizione profonda e duratura della secrezione acida gastrica, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali dove il pH gastrico è un importante determinante della biodisponibilità orale, ad esempio, alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Inibitori dell'HIV proteasi

Non è raccomandata la somministrazione di pantoprazolo con inibitori dell'HIV proteasi come atazanavir il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, in quanto potrebbe portare ad una riduzione sostanziale della loro biodisponibilità (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 (es. carica virale). Non deve essere superata una dose di 20mg 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 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 tempo di protrombina.

Metotrexato

L'uso concomitante di Metotrexato ad alto dosaggio (ad esempio 300 mg) e inibitori della pompa protonica è stato segnalato per aumentare i livelli di metotrexato in alcuni pazienti. Pertanto, nei casi in cui il metotrexato viene utilizzato ad alte dosi, per esempio, il cancro e la psoriasi, è necessario considerare la sospensione temporanea del pantoprazolo.

Altri studi di interazioni

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

Studi di interazione con farmaci metabolizzati nello stesso modo, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

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

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo dei principi attivi metabolizzati dal CYP1A2 (come la caffeina, teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (ad esempio metoprololo), CYP2E1 (ad esempio etanolo), o non interferisce con l'assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non ci sono state interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Studi di interazione sono stati effettuati anche somministrando pantoprazolo in concomitanza con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state trovate interazioni rilevanti.

Medicinali che inibiscono o inducono 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 Tecnozol non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

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

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

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte umano, 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/astenersi dalla terapia con Tecnozol deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino, e il beneficio della terapia con Tecnozol nelle donne.

Fertilità

Non c'è stata evidenza di alterata fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Possono verificarsi reazioni avverse al farmaco, quali vertigini e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se colpiti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Per tutte le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing, non è possibile applicare una frequenza di reazioni avverse e pertanto sono citati con frequenza "non nota". All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

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

Frequenza e classificazione per organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; leucopenia; pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (comprese reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni di peso		Iponatriemia; ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4); ipocloremia in associazione con ipomagnesiemia; ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazione, confusione (soprattutto in pazienti predisposti, nonché l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa; capogiro	Patologie del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione/ visione offuscata		

Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigna)	Diarrea; nausea/vomito; distensione dell'addome e meteorismo; costipazione; bocca secca; dolore e fastidio addominale.			
Patologie epatobiliari		Enzimi epatici aumentati (transaminasi, γ -GT)	Bilirubina aumentata		Traumatismo epatocellulare; ittero, insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto connettivo		Irritazione/esantema / eruzione cutanea; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; sindrome di Lyell; eritema multiforme; fotosensibilità lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza delle alterazioni elettrolitiche
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione verso insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento malessere	Aumento della temperatura corporea; edema periferico		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi 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 si lega fortemente alle proteine, non è prontamente dializzabile.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'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, dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, vale a dire la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e riguarda sia la secrezione acida basale che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la remissione dei sintomi viene raggiunta in 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e con gli inibitori dei recettori H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e, di conseguenza, un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento di gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

Effetti farmacodinamici

I valori di gastrina a digiuno aumentano nel corso del trattamento con pantoprazolo. Nel breve termine, nella maggior parte dei casi, non superano il limite massimo normale. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Tuttavia, solo in casi isolati si verifica un aumento eccessivo. Di conseguenza, in una minoranza di casi durante il trattamento a lungo termine si osserva un incremento da lieve a moderato del numero di specifiche cellule endocrine (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, secondo gli studi condotti finora, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici osservata negli esperimenti su animali (vedere paragrafo 5.3), non è stata osservata negli umani.

Una possibile influenza sui parametri endocrini tiroidei e sugli enzimi epatici nel trattamento a lungo termine con pantoprazolo, superiore ad un anno, non può essere completamente esclusa in base ai risultati di studi sugli animali.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pantoprazolo viene rapidamente assorbito e la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta già dopo una singola dose orale di 20 mg. In media, circa 2,0–2,5 ore dopo la somministrazione, vengono raggiunte le massime concentrazioni sieriche, pari a 1–1,5 µg/ml, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazione ripetuta. Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. 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 durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga.

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

Popolazioni Speciali

Metabolizzatori lenti

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

Danno renale

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi i pazienti in dialisi) non è raccomandata una riduzione della dose di pantoprazolo. Come nel caso di soggetti sani, l'emivita del Pantoprazolo è breve. Il Pantoprazolo è dializzabile solo in minima parte. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e dunque non si verifica accumulo.

Compromissione epatica

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classi A e B secondo Child) i valori dell'emivita aumentino fino a 3 e 6 ore e i valori di AUC siano di 3-5 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massime del farmaco risultano solo leggermente aumentate di 1,3 volte rispetto a quelle dei soggetti sani.

Anziani

Anche il lieve aumento dei valori di AUC e Cmax che si osserva nei volontari anziani rispetto ai più giovani, è clinicamente irrilevante.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di dosi orali singole di 20 mg di pantoprazolo in bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, l'AUC e la Cmax rientravano nel range dei valori corrispondenti negli adulti.

Dopo la somministrazione endovenosa di dosi singole di 0,8 o 1,6 mg / kg di pantoprazolo in bambini di età compresa tra 2 e 16 anni, non è stata evidenziata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. I dati relativi all'AUC e al volume di distribuzione erano conformi ai dati rilevati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *sicurezza farmacologica*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

In uno studio di carcinogenesi a 2 anni nel ratto, sono state evidenziate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, nel prestomaco del ratto, sono stati individuati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono alla formazione di carcinoidi gastrici è stato attentamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico ad alto dosaggio.

Negli studi a 2 anni nei roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nel ratto (solo in uno studio sul ratto) e nelle femmine di topo, attribuito alla elevata metabolizzazione del pantoprazolo nel fegato.

Un lieve aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più elevata (200 mg/kg) in uno studio di 2 anni. L'insorgenza di queste neoplasie è associata alle modificazioni indotte dal pantoprazolo- nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono attesi effetti indesiderati a carico della tiroide.

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 ed è stato trovato che 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

Disodio fosfato anidro

Mannitolo

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato
Ipromellosa
Trietilcitrate
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Acido metacrilico-Etilacrilato copolimero e (1:1)
Ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 ° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alluminio/Alluminio: 14, 28, 56, 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stoccolma
Svezia

Concessionario esclusivo per la vendita in Italia:

Farma Group S.r.l.
Via Strampelli, 18
63074- San Benedetto del Tronto (AP)

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

040100024 - 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse

040100036 - 20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse

040100048 - 20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse

040100051 - 20 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

06 Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecnozol compresse gastroresistenti 40 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato 45,10 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compresse gialle, lisce, di forma ovale, biconvesse

Le dimensioni della compressa sono le seguenti:

- Larghezza: 6.35 mm \pm 0.32 mm (6.03 mm – 6.67 mm)
- Lunghezza: 12.00 mm \pm 0.60 mm (11.40 mm – 12.60 mm)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tecnozol è indicato per l'uso in adulti e adolescenti di 12 anni e oltre per:

- Esofagite da reflusso.

Tecnozol è indicato per l'uso in adulti per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Esofagite da reflusso

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

Adulti

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

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

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

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

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

Trattamento di ulcera gastrica

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

Trattamento di ulcera duodenale

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

Sindrome Zollinger-Ellison ed altre condizioni ipersecretorie

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e di altre condizioni ipersecretorie, i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg al giorno (2 compresse di Tecnozol compresse gastroresistenti 40 mg). Successivamente, il dosaggio può essere aumentato o ridotto, a seconda delle necessità, in base alla misurazione della secrezione acida gastrica. Le dosi superiori a 80 mg al giorno devono essere divise e somministrate due volte al giorno. E' possibile aumentare temporaneamente il dosaggio fino a oltre 160 mg di pantoprazolo, ma solo per il tempo necessario ad acquisire un adeguato controllo dell'acidità gastrica. La durata del trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison e di altre condizioni patologiche ipersecretorie non è prefissata e deve essere adattata in base alle esigenze cliniche.

Pazienti con danno renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Tecnozol non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con funzionalità renale ridotta poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantorc nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse non devono essere masticate o frantumate e devono essere deglutite intere con un po' d'acqua 1 ora prima dei pasti

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica gli enzimi epatici devono essere controllati regolarmente durante il trattamento con pantoprazolo, in particolare nell'impiego a lungo termine. Nel caso di aumento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Terapia combinata

Nella terapia combinata, deve essere osservato quanto riportato nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali indicati.

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 (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è presente ulcera gastrica, il tumore maligno deve essere escluso.

Ulteriori indagini devono essere considerate se i sintomi persistono nonostante un adeguato trattamento.

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

Nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche ipersecretorie che richiedono il trattamento a lungo termine, il pantoprazolo, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può

ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Ciò deve essere considerato in pazienti con riserve corporee limitate di questa vitamina o che presentino fattori di rischio per la riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine, o se compaiono i rispettivi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, soprattutto quando si supera un periodo di trattamento di 1 anno, i pazienti devono essere regolarmente monitorati.

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con Tecnozol può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come Salmonella e Campylobacter e C. difficile.

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 Tecnozol. 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.

Ipomagnesemia

L'ipomagnesemia grave è stata riportata in pazienti trattati con inibitori della pompa protonica (PPI) come pantaprazolo per almeno tre mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno. Possono verificarsi manifestazioni gravi di ipomagnesemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare, ma possono iniziare insidiosamente ed essere trascurati.

Nella maggior parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione del PPI.

Nei pazienti sottoposti al trattamento prolungato o che assumono inibitori della pompa protonica come la digossina o farmaci che possono causare ipomagnesemia (ad esempio, diuretici), gli operatori sanitari devono prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima dell'inizio del trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

Fratture ossee

Inibitori della pompa protonica, soprattutto se usati in dosi elevate e per più lunghi periodi (> 1 anno), possono aumentare modestamente il rischio di frattura dell'anca, polso e della colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio globale di frattura del 10-40%. Una parte di questo aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio.

I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere cure secondo le linee guida cliniche correnti e dovrebbero avere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Tecnozol deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1).

Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa dell' inibizione profonda e duratura della secrezione acida gastrica, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali dove il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, ad esempio, alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della proteasi dell'HIV

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

Se la combinazione di inibitori dell'HIV proteasi con un inibitore della pompa protonica è giudicata inevitabile, è raccomandato un attento monitoraggio clinico (es. carica virale). Non deve essere superata una dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. E' 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 del warfarin, fenprocumone o INR.

Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento del tempo di protrombina e INR in pazienti in trattamento con PPI e warfarin o fenprocumone in concomitanza. Incrementi dell'INR e del tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale, o persino al decesso. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono aver bisogno di essere monitorati per aumento dell'INR e tempo di protrombina.

Metotrexato

L'uso concomitante di Metotrexato ad alto dosaggio (ad esempio 300 mg) e inibitori della pompa protonica è stato segnalato per aumentare i livelli di metotrexato in alcuni pazienti. Pertanto, nei casi in cui il metotrexato viene utilizzato ad alte dosi, per esempio, il cancro e la psoriasi, è necessario considerare la sospensione temporanea del pantoprazolo.

Altri studi di interazioni

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

Studi di interazione con farmaci metabolizzati nello stesso modo, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo, 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 una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non influenza il metabolismo dei principi attivi metabolizzati dal CYP1A2 (come la caffeina, teofillina), CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (ad esempio metoprololo), CYP2E1 (ad esempio etanolo), o non interferisce con l'assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non ci sono state interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Studi di interazione sono stati effettuati anche somministrando pantoprazolo in concomitanza con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state trovate interazioni rilevanti.

Medicinali che inibiscono o inducono 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 Tecnozol non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

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

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

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte umano, 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/astenersi dalla terapia con Tecnozol deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino, e il beneficio della terapia con Tecnozol nelle donne.

Fertilità

Non c'è stata evidenza di alterata fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Possono verificarsi reazioni avverse al farmaco, quali vertigini e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se colpiti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Per tutte le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing, non è possibile applicare qualsiasi frequenza di reazioni avverse e pertanto sono citati con frequenza "non nota". All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

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

Frequenze e classificazione per organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; leucopenia; pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (comprese reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni di peso		Iponatriemia; ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4); ipocalcemia in associazione con ipomagnesemia; ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazione, confusione (soprattutto in pazienti predisposti, nonché l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa; capogiro	Patologie del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione/ visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; distensione dell'addome e meteorismo; costipazione; bocca secca; dolore e fastidio addominale.			
Patologie epatobiliari		Enzimi epatici aumentati (transaminasi, γ -GT)	Bilirubina aumentata		Traumatismo epatocellulare; ittero, insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto		Irritazione/ esantema /	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens-

connettivo		eruzione cutanea; prurito			Johnson; sindrome di Lyell; eritema multiforme; fotosensibilità lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza delle alterazioni elettrolitiche
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione verso insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, malessere	Aumento della temperatura corporea; edema periferico		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrate per via endovenosa in 2 minuti è stata ben tollerata. Poiché il pantoprazolo si lega fortemente alle proteine non è facilmente dializzabile.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

Il Pantoprazolo è un derivato benzimidazilico 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, dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, vale a dire la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e riguarda sia la secrezione acida basale che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la remissione dei sintomi viene raggiunta in 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e con gli inibitori dei recettori H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e, di conseguenza, un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento di gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

Effetti farmacodinamici

I valori di gastrina a digiuno aumentano nel corso del trattamento con pantoprazolo. Nel breve termine, nella maggior parte dei casi, non superano il limite massimo normale. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Tuttavia, solo in casi isolati si verifica un aumento eccessivo. Di conseguenza, in una minoranza di casi durante il trattamento a lungo termine si osserva un incremento da lieve a moderato del numero di specifiche cellule endocrine (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, secondo gli studi condotti finora, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, osservata negli esperimenti su animali (vedere paragrafo 5.3), non è stata osservata negli umani

Una possibile influenza sui parametri endocrini tiroidei e sugli enzimi epatici nel trattamento a lungo termine con pantoprazolo superiore ad un anno non può essere completamente esclusa in base ai risultati di studi sugli animali.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pantoprazolo viene rapidamente assorbito e la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 2 - 3 µg/ml

vengono raggiunte in media circa 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

La farmacocinetica non varia dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo risulta lineare sia dopo somministrazione endovenosa che orale.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Ci sono stati alcuni casi di soggetti con rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

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

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

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

Danno renale

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi i pazienti in dialisi) non è raccomandata una riduzione della dose di pantoprazolo. Come nel caso di soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Il pantoprazolo è dializzabile solo in minima parte. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e dunque non si verifica accumulo.

Compromissione epatica

Sebbene nei i pazienti con cirrosi epatica (classi A e B secondo Child) i valori dell'emivita aumentino fino a 7-9 ore e i valori di AUC siano di 5-7 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massime del farmaco risultano solo leggermente aumentata di 1,5 volte rispetto a quelle dei soggetti sani.

Anziani

Anche il lieve aumento dei valori di AUC e Cmax che si osserva nei volontari anziani rispetto ai più giovani è clinicamente irrilevante.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di dosi orali singole di 20 o 40 mg di pantoprazolo in bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, l'AUC e la Cmax rientravano nel range dei valori corrispondenti negli adulti. Dopo la somministrazione endovenosa di dosi singole di 0,8 o 1,6 mg / kg di pantoprazolo in bambini di età compresa tra 2 e 16 anni, non è stata evidenziata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e il peso o l'età. I dati relativi all'AUC e al volume di distribuzione erano conformi ai dati rilevati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *sicurezza farmacologica*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

In uno studio di carcinogenesi a 2 anni nel ratto, sono state evidenziate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, nel prestomaco del ratto, sono stati individuati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato attentamente studiato, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico ad alto dosaggio.

Negli studi a 2 anni nei roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nel ratto (solo in uno studio sul ratto) e nelle femmine di topo, attribuito alla elevata metabolizzazione del pantoprazolo nel fegato.

Un lieve aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più elevata (200 mg/kg) in uno studio di 2 anni. L'insorgenza di queste neoplasie è associata alle modificazioni indotte dal pantoprazolo- nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono attesi effetti indesiderati a carico della tiroide.

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 rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, aumenta col progredire della gestazione. In conseguenza di ciò, la concentrazione fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ipromellosa
Trietilcitrato
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1)
Ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alluminio/Alluminio: 7, 14, 28, 56, 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stoccolma
Svezia

Concessionario esclusivo per la vendita in Italia:

Farma Group S.r.l.
Via Strampelli, 18
63074- San Benedetto del Tronto (AP)

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

040100063 - 40 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse

040100075 - 40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse

040100087 - 40 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse

040100099 - 40 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse

040100101 - 40 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

06 Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco