

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo SUN Pharma 40 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 40 mg di pantoprazolo (come sodio sesquidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio. Un flaconcino contiene < 1 mmol di sodio.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Esofagite da reflusso
- Ulcera gastrica e duodenale
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La somministrazione endovenosa di pantoprazolo è raccomandata unicamente se la somministrazione orale non è appropriata. I dati sulla somministrazione endovenosa sono disponibili fino a 7 giorni di trattamento. Quindi, non appena è possibile istituire una terapia orale, il trattamento con pantoprazolo e.v. deve essere interrotto e si deve passare al trattamento con 40 mg di pantoprazolo per os.

Posologia

Ulcera gastrica e duodenale, esofagite da reflusso

La dose endovenosa raccomandata è un flaconcino di pantoprazolo (40 mg di pantoprazolo) al giorno.

Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione, i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg di pantoprazolo. Quindi la dose può essere aumentata o ridotta come necessario, usando come guida la misurazione dell'acido gastrico. Con somministrazioni giornaliere superiori a 80 mg, la dose deve essere divisa e assunta due volte al giorno. Un aumento provvisorio della dose al di sopra di 160 mg di pantoprazolo è possibile, ma tale dose non deve essere applicata per un tempo superiore al necessario per il controllo adeguato dell'acido gastrico.

Qualora fosse necessario un rapido controllo dell'acido, nella maggior parte dei pazienti, una dose iniziale di 2 x 80 mg di pantoprazolo è sufficiente per ridurre la secrezione acida nei limiti richiesti (< 10 mEq/h) entro un'ora.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di pantoprazolo nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Perciò, pantoprazolo non è raccomandato per l'uso in pazienti al di sotto dei 18 anni di età. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2, ma nessuna raccomandazione riguardante la posologia può essere fatta.

Pazienti con compromissione epatica

Non deve essere superata la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (mezzo flaconcino di Pantoprazolo 40 mg) nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzione renale.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione

Preparare una soluzione pronta all'uso in 10 ml di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Per le istruzioni sulla preparazione, vedere paragrafo 6.6. La soluzione preparata può essere somministrata direttamente o dopo miscelazione 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 usata entro 12 ore.

Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa in 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, a sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica di pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasia gastrica e può ritardare la diagnosi. In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad esempio, significativa involontaria perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di sospetta o confermata ulcera gastrica, è necessario escludere la presenza di una malignità.

Si raccomanda di effettuare altre analisi se i sintomi persistono nonostante adeguato trattamento.

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, gli enzimi epatici devono essere monitorati nel corso del trattamento. Qualora si verificasse un innalzamento di tali enzimi, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con inibitori della proteasi dell'HIV

Non è raccomandata la somministrazione concomitante di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV per i quali l'assorbimento dipende dal pH intragastrico acido, ad esempio atazanavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni batteriche dell'apparato gastrointestinale

Il trattamento con pantoprazolo può causare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali provocate da batteri, quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

Come tutti gli inibitori della pompa protonica (IPP), pantoprazolo può aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore.

Ipomagnesiemia

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

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

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. 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.

Fratture ossee

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

Interferenza con esami di laboratorio

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

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Prodotti medicinali con farmacocinetiche di assorbimento pH dipendenti

A causa della profonda e duratura inibizione della secrezione di acido gastrico, pantoprazolo può interferire sull'assorbimento di altri prodotti medicinali per cui il pH gastrico è un fattore determinante della biodisponibilità orale, ad esempio alcuni antifungini azoici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, ed altri medicinali come erlotinib.

Inibitori della proteasi dell'HIV

Non è raccomandata la somministrazione concomitante di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV per i quali l'assorbimento dipende dal pH intragastrico acido, ad esempio atazanavir, a causa della significativa riduzione del loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se la combinazione di inibitori della proteasi di HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (carica virale per esempio). Non deve essere superata una dose di pantoprazolo da 20 mg al giorno. può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell' inibitore 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 l'INR (International Normalized Ratio) . Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento dell'INR e del tempo di protrombina nei pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica e warfarin o fenprocumone in concomitanza . Incrementi di INR e tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale, e persino la morte. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono avere bisogno di essere monitorati per aumento dell'INR e tempo di protrombina.

Metotressato

L'uso concomitante di alte dosi di metotressato (ad esempio 300 mg) e inibitori della pompa protonica è stato riportato che aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Perciò in trattamenti in cui viene utilizzato metotressato ad alte dosi, per esempio il cancro e la psoriasi, può essere necessario considerare un interruzione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazione

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato mediante il sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione mediante CYP2C19; altre vie metaboliche comprendono l'ossidazione mediante CYP3A4.

Studi di interazione con prodotti medicinali ugualmente metabolizzati per questa via, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e contraccettivi orali contenenti levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno rivelato alcuna interazione clinicamente significativa.

Non si può escludere l'interazione di pantoprazolo con altri prodotti o composti medicinali che sono metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che il pantoprazolo non influisce sul metabolismo dei principi attivi metabolizzati mediante CYP1A2 (quali caffeina, teofillina), CYP2C9 (quali piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (quale metoprololo), CYP2E1 (quale etanolo), né interferisce con l'assorbimento della digossina correlata alla glicoproteina p.

Non si è osservata alcuna interazione con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati condotti studi di interazione sulla somministrazione concomitante di pantoprazolo e i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state riscontrate interazioni clinicamente rilevanti.

Prodotti medicinali inibitori o induttori di CYP2C19:

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

Gli induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina e erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di IPP che vengono metabolizzati attraverso questi sistemi enzimatici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) non indicano alcuna malformazione o tossicità fetale / neonatale di pantoprazolo.

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

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

Allattamento

Studi negli animali hanno dimostrato una secrezione di pantoprazolo nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sulla secrezione di pantoprazolo nel latte umano ma è stata riportata una secrezione di pantoprazolo nel latte umano. Pertanto, la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con pantoprazolo dovrebbe prendere in considerazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con pantoprazolo per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato danni alla 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 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Possono insorgere reazioni avverse al medicinale, come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se compaiono questi effetti, il paziente non dovrà guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 5% dei pazienti avrà reazioni avverse al medicinale (ADR). Le ADR più comunemente riportate sono tromboflebite al sito di iniezione, diarrea e mal di testa, che compaiono in circa l'1% dei pazienti.

La tabella sottostante riporta un elenco delle reazioni avverse riferite con pantoprazolo, classificati secondo il seguente ordine di frequenza:

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

Per quanto concerne le reazioni avverse derivanti dall'esperienza successiva alla commercializzazione, non è possibile applicare alcuna frequenza di Reazione Avversa; esse sono quindi classificate come frequenza "non nota".

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

Tabella 1. Reazioni avverse di pantoprazolo negli studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione

Frequenza/ Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
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); Alterazioni del peso		Iposodiemia Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4) Ipopocalcemia ⁽¹⁾ ; Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le complicanze)	Disorientamento (e tutte le complicanze)	Allucinazioni; Confusione (soprattutto nei pazienti predisposti, nonché l'aggravamento di questi sintomi in caso di loro preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa; Capogiri	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Visione alterata/of-fuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito; Distensione e gonfiore addominale; Stipsi; Secchezza del cavo orale; Dolore e fastidio addominale			Colite microscopica
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, gamma-GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash/esantema/eruzioni; 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 muscolo-		Frattura dell'anca, del	Artralgia; mialgia		Spasmo muscolare ⁽²⁾

scheletrico e del tessuto connettivo		polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4).			
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Tromboflebite al sito di somministrazione	Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

1. Ipocalcemia in associazione con ipomagnesemia
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.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio nell'uomo.

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

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione non è raccomandato nessun specifico trattamento, a parte quello sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per malattie acido correlate, inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

Il pantoprazolo è un sostituto benzimidazolico che inibisce la secrezione dell'acido cloridrico nello stomaco mediante blocco specifico sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva in ambiente acido nelle cellule parietali dove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, ossia la fase finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e influisce sia sulla secrezione acida basale che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la libertà dai sintomi viene raggiunta entro 2 settimane. Come con altri inibitori della pompa

protonica e con inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e quindi aumenta la gastrina in proporzione alla riduzione di acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima distale al livello di recettore cellulare, può inibire la secrezione di acido cloridrico, indipendentemente dalla stimolazione indotta da altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso sia se il prodotto viene somministrato per via orale che per via endovenosa.

Effetti farmacodinamici

I valori di gastrina a digiuno aumentano con pantoprazolo. Nell'impiego a breve termine, essi non superano nella maggior parte dei casi i valori superiori all'anorma. Nell'impiego a lungo termine, nella maggior parte dei casi, i valori di gastrina si raddoppiano. Tuttavia, in alcuni casi isolati si ha un aumento eccessivo. Un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) è quindi osservato nello stomaco in una minoranza di casi durante trattamento a lungo termine (iperplasia da semplice a adenomatoide). Tuttavia, secondo gli studi condotti finora, nell'uomo non è stata osservata 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 condotti nell'animale, non è possibile escludere completamente l'influenza sui parametri endocrini della tiroide da parte del trattamento a lungo termine con pantoprazolo superiore a un anno.

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

Farmacocinetica generale

La farmacocinetica non varia dopo somministrazione singola o ripetuta. Nella gamma di dosaggio da 10 a 80 mg, la cinetica del plasma di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione orale ed endovenosa.

Distribuzione

Il legame di pantoprazolo con le proteine nel siero è pari a circa 98%. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg.

Biotrasformazione

La sostanza è metabolizzata quasi esclusivamente nel fegato. La via metabolica principale è la demetilazione mediante CYP2C19 con successiva coniugazione del solfato; un'altra via metabolica è rappresentata dall'ossidazione mediante CYP3A4.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa 1 ora, la clearance di circa 0,1 l/h/kg. Si sono verificati alcuni casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa del legame specifico di pantoprazolo con le pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è correlata con la più lunga durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

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

Popolazioni speciali

Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione Europea è carente di un sistema CYP2C19 funzionale e vengono denominati scarsi metabolizzatori. Probabilmente, in questi soggetti, il metabolismo del pantoprazolo è catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stata circa 6 volte superiore negli scarsi metabolizzatori rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale (buoni metabolizzatori). Le concentrazioni plasmatiche medie sono aumentate di circa il 60%. Queste osservazioni non sono implicate nella posologia del pantoprazolo.

Compromissione renale

Nei pazienti con funzione renale compromessa (inclusi i pazienti in dialisi) non è raccomandata alcuna riduzione della dose di pantoprazolo. Come nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve. Solamente quantità molto piccole di pantoprazolo vengono dializzate. Nonostante il metabolita maggiore abbia un'emivita moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e perciò non vi è accumulo.

Compromissione epatica

Nonostante nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child) i valori dell'emivita siano aumentati fino a 7-9 ore e i valori di AUC siano aumentati di un fattore di 5-7, la concentrazione sierica massima è aumentata solo lievemente di un fattore di 1,5 rispetto ai soggetti sani.

Anziani

Un lieve aumento nei valori di AUC e C_{max} nei volontari anziani rispetto a soggetti più giovani non è clinicamente rilevante.

Popolazione pediatrica

Dopo somministrazione endovenosa di dosi singole di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni, non si è osservata nessuna relazione tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso del paziente. L'AUC ed il volume di distribuzione sono stati coerenti con i dati riscontrati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano nessun particolare rischio per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Nel corso degli studi sulla carcinogenicità nei ratti della durata di due anni, sono stati riscontrati neoplasmi neuroendocrini. Inoltre, papillomi a cellule squamose sono stati osservati nel pre-stomaco dei ratti. Il meccanismo che porta alla formazione di carcinoidi gastrici da parte di sostituti benzimidazolici è stato attentamente studiato: è possibile concludere che si tratta di una reazione secondaria ai livelli di gastrina nel siero pesantemente elevati che si presentano nel ratto durante trattamento cronico ad alto dosaggio. Negli studi sui roditori della durata di due anni è stato osservato un crescente numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina; tale crescita è stata interpretata come dovuta alla elevata velocità di metabolizzazione del pantoprazolo nel fegato.

Un lieve aumento delle alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti che ricevevano la dose più elevata (200 mg/kg). Il verificarsi di tali neoplasie è associato alle alterazioni indotte da pantoprazolo nella decomposizione della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non si prevedono effetti dannosi a carico della ghiandola tiroidea.

Negli studi sulla riproduzione nell'animale, a dosi superiori a 5 mg/kg sono stati osservati segni di lieve fetotossicità.

Le analisi non hanno rivelato alcuna evidenza di alterazione della fertilità né effetti teratogeni.

La penetrazione attraverso la placenta è stata studiata nel ratto e si è visto che aumenta con il progredire della gestazione. Quindi, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta poco prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

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

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura e diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il flaconcino nell'astuccio di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente tipo I da 10 ml con tappo grigio clorobutilico, sigillato con capsula di alluminio costituito principalmente da alluminio o apertura a strappo.

Pantoprazolo SUN Pharma 40 mg polvere per soluzione iniettabile viene fornito in confezioni contenenti 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione pronta all'uso viene preparata iniettando 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) nel flaconcino contenente la polvere. Dopo ricostituzione il prodotto è una soluzione chiara incolore, priva di particelle. Questa soluzione può essere somministrata direttamente o dopo miscelazione con 100 ml di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o soluzione per iniezione di glucosio 55 mg/ml (5%). Usare contenitori in vetro o plastica per la diluizione.

Pantoprazolo SUN Pharma non deve essere preparato o miscelato con solventi diversi da quelli sopra citati.

Somministrare il medicinale per via endovenosa in 2-15 minuti.

Il contenuto del flaconcino è monouso. Eventuale prodotto residuo o il cui aspetto sia alterato (ad esempio, aspetto torbido o formazione di precipitati) deve essere smaltito in conformità alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

AIC n. 044465019 "40 mg polvere per soluzione iniettabile"- 1 flaconcino in vetro
AIC n. 044465021 "40 mg polvere per soluzione iniettabile"- 10 flaconcino in vetro da 10 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 ottobre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 Giugno 2019