

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Nycomed 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di pantoprazolo (come sodio sesquidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente (compressa).

Compressa gialla, ovale biconvessa rivestita con film marcata "P20" in inchiostro marrone su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Nycomed è indicato negli adulti e adolescenti di 12 anni e oltre per:

- Sintomi da reflusso gastroesofageo.
- Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso.

Pantoprazolo Nycomed è indicato negli adulti per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Sintomi da reflusso gastroesofageo

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa di Pantoprazolo Nycomed 20 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo dei sintomi si otterrà, normalmente, prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane. Una volta ottenuto il sollievo dei sintomi, si può controllare il ripresentarsi dei sintomi utilizzando un trattamento al bisogno con 20 mg una volta al giorno, assumendo una compressa quando necessario. Nei casi in cui con la somministrazione al bisogno non può essere mantenuto un soddisfacente controllo dei sintomi andrebbe valutato il passaggio ad una terapia continuativa.

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

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento con una compressa di Pantoprazolo Nycomed 20 mg al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi casi è disponibile la compressa di Pantoprazolo Nycomed da 40 mg. Dopo guarigione della recidiva la dose può essere ridotta nuovamente ad una compressa da 20 mg di Pantoprazolo Nycomed.

Adulti

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

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa di Pantoprazolo Nycomed 20 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con compromissione 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 compromissione 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.

Modo di somministrazione

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 derivati benzimidazolici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa gli enzimi epatici devono essere controllati regolarmente durante la terapia con pantoprazolo, specialmente nell'uso a lungo termine. In caso di aumento degli enzimi epatici si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

L'impiego di Pantoprazolo Nycomed 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, ad es. l'età elevata (>65 anni), l'anamnesi positiva per l'ulcera gastrica o duodenale o per il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

In presenza di sintomi allarmanti

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, la natura maligna deve essere esclusa, 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.

2

Co-somministrazione con atazanavir

Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg e utilizzando 100 mg di ritonavir. Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Pantoprazolo, come tutti i medicinali che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12.

Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, specialmente quando si supera un periodo di trattamento di 1 anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza.

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Ci si può attendere che pantoprazolo, come tutti gli altri inibitori della pompa protonica (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con Pantoprazolo Nycomed può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonellae* e *Campylobacter*. *C.difficile*.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia.

Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati.

L'ipomagnesiemia, nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

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

Fratture ossee

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di medicinali la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Medicinali anti-HIV (atazanavir)

La co-somministrazione di atazanavir e di altri farmaci anti-HIV il cui assorbimento è pH-dipendente con inibitori della pompa protonica può portare ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di questi

medicinali anti-HIV e può modificare l'efficacia di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione degli inibitori della pompa protonica con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante con fenprocumone o warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalized Ratio (INR) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-marketing. Quindi, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (es. fenprocumone o warfarin), si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Metotressato

E' stato riportato che l'uso concomitante di alte dosi di metotressato (ad es. 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenti i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto laddove vengano somministrate alte dosi di metotressato, ad es. per il cancro e la psoriasi, va considerata una sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazioni

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

Studi di interazione con sostanze anch'esse metabolizzate attraverso questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

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

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione somministrando pantoprazolo in concomitanza con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Pantoprazolo Nycomed tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Pantoprazolo Nycomed per la donna.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Per tutte le reazioni avverse rilevate nell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di Reazione Avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

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

Frequenza	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatriemia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); Ipocalcemia ⁽¹⁾ ; Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa; Capogiro	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio		Disturbi nella visione /visione offuscata		
Patologie	Diarrea;			

Frequenza	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
gastrointestinali	Nausea / vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disturbi addominali			
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea/ esantema / eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare ⁽²⁾
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

1. Ipocalcemia in associazione 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.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

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

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-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 sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H₂, 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 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 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 normale limite superiore. 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, cellule enterocromaffinosimili) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 1-1,5 µg/ml vengono raggiunte in media circa 2,0-2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

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

Distribuzione

Il legame 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. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

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

Compromissione renale

Non si richiede una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita di pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Solo piccole quantità 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 3 - 6 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore 3 - 5, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,3 rispetto a quella dei soggetti sani.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di dosi orali singole di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 - 16 anni d'età AUC e Cmax erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 - 16 anni non si è rilevata associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso. AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore dello stomaco dei ratti si sono trovati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato 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 a dose elevata. Negli studi a due anni sui roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina e fu attribuito alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'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 fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Sodio carbonato, anidro
Mannitolo (E421)
Crospovidone
Povidone K90
Calcio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Povidone K25
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Propilenglicole Acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1)
Polisorbato 80
Sodio laurilsolfato
Trietilcitrato

Inchiostro di stampa:

Gommalacca
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ammoniaca soluzione concentrata

9

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Confezioni in blister
3 anni.

Flaconi
Non aperti: 3 anni
Dopo prima apertura: 2 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: barattolo in HDPE con tappo a vite in LDPE, blisters alluminio/alluminio con rinforzo in cartone, blisters alluminio/alluminio senza rinforzo in cartone

Confezioni da:

7 compresse gastroresistenti	10 compresse gastroresistenti
14 compresse gastroresistenti	
15 compresse gastroresistenti	
24 compresse gastroresistenti	
28 compresse gastroresistenti	
30 compresse gastroresistenti	
48 compresse gastroresistenti	
56 compresse gastroresistenti	
60 compresse gastroresistenti	
84 compresse gastroresistenti	
90 compresse gastroresistenti	
98 compresse gastroresistenti	
100 compresse gastroresistenti	
112 compresse gastroresistenti	
168 compresse gastroresistenti	

Confezioni ospedaliere da:

50 compresse gastroresistenti
56 compresse gastroresistenti
84 compresse gastroresistenti
90 compresse gastroresistenti
112 compresse gastroresistenti
140 compresse gastroresistenti
140 (10x14) (5x28) compresse gastroresistenti.
700 (5x140) compresse gastroresistenti
280 (20x14) (10x28) compresse gastroresistenti
500 compresse gastroresistenti

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

10

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Germania

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

20mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 457
20 mg compresse gastroresistenti, 10 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 469
20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 471
20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 483
20 mg compresse gastroresistenti, 24 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 495
20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 507
20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 519
20 mg compresse gastroresistenti, 48 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 521
20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 533
20 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 545
20 mg compresse gastroresistenti, 84 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 558
20 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 560
20 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 572
20 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 584
20 mg compresse gastroresistenti, 112 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 596
20 mg compresse gastroresistenti, 168 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 608
20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 735
20 mg compresse gastroresistenti, 10 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 747
20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 750
20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 762
20 mg compresse gastroresistenti, 24 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 774
20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 786
20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 798
20 mg compresse gastroresistenti, 48 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 800
20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 812
20 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 824
20 mg compresse gastroresistenti, 84 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 836
20 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 848
20 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 851
20 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 863
20 mg compresse gastroresistenti, 112 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 875
20 mg compresse gastroresistenti, 168 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 887

Confezioni ospedaliere:

20 mg compresse gastroresistenti, 50 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 610
20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 622
20 mg compresse gastroresistenti, 84 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 634
20 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 646
20 mg compresse gastroresistenti, 112 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 659
20 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 661
20 mg compresse gastroresistenti, 140 (10x14) compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 673

11

20 mg compresse gastroresistenti, 140 (5x28) compresse in blister AL/AL AIC n. 039536 685
20 mg compresse gastroresistenti, 280 (20x14) compresse in blister AL/AL AIC n. 039536 709
20 mg compresse gastroresistenti, 280 (10x28) compresse in blister AL/AL AIC n. 039536 711
20 mg compresse gastroresistenti, 500 compresse in blister AL/AL AIC n. 039536 723
20 mg compresse gastroresistenti, 700 (5x140) compresse in blister AL/AL AIC n. 039536 697
20 mg compresse gastroresistenti, 50 compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 899
20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 901
20 mg compresse gastroresistenti, 84 compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 913
20 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 925
20 mg compresse gastroresistenti, 112 compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 937
20 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 949
20 mg compresse gastroresistenti, 140 (10x14) compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 952
20 mg compresse gastroresistenti, 140 (5x28) compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 964
20 mg compresse gastroresistenti, 280 (20x14) compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 988
20 mg compresse gastroresistenti, 280 (10x28) compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 990
20 mg compresse gastroresistenti, 500 compresse in barattolo HDPE AIC n. 039537016
20 mg compresse gastroresistenti, 700 (5x140) compresse in barattolo HDPE AIC n. 039536 976

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29 Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo Nycomed 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo(come sodiosesquidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente (compressa).

Compressa gialla, ovale, biconvessa rivestita con film marcata "P40" in inchiostro marrone su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pantoprazolo Nycomed è indicato negli adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre per:

- Esofagite da reflusso.

Pantoprazolo Nycomed è indicato negli 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 Pantoprazolo Nycomed al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di Pantoprazolo Nycomed 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 o 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) Pantoprazolo Nycomed una compressa due volte al dì
+ amoxicillina 1000 mg due volte al dì
+ claritromicina 500 mg due volte al dì

- b) Pantoprazolo Nycomed 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) Pantoprazolo Nycomed 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 Pantoprazolo Nycomed 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 posologia 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 Pantoprazolo Nycomed:

Trattamento di ulcera gastrica

Una compressa di Pantoprazolo Nycomed al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Pantoprazolo Nycomed al giorno) in special modo 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 Pantoprazolo Nycomed al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Pantoprazolo Nycomed al giorno) in special modo 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 di Zollinger-Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida i pazienti devono iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di Pantoprazolo Nycomed 40 mg). In seguito, il dosaggio può essere aumentato o ridotto 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. E' 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.

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Pantoprazolo Nycomed non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con insufficienza renale poiché attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo Nycomed nel trattamento combinato di questi pazienti.

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

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 derivati benzimidazolici, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati all'apargrafo 6.1 o ad uno qualsiasi dei farmaci assunti con la terapia combinata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, gli enzimi epatici devono essere periodicamente controllati durante la terapia con pantoprazolo, specialmente nell'uso a lungo termine. In caso di un aumento degli enzimi epatici, si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Terapia combinata

In caso di terapia combinata, deve essere osservato quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi medicinali.

In presenza di sintomi allarmanti

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, deve essere esclusa la natura maligna, in quanto il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato deve essere considerata un'ulteriore indagine.

Co-somministrazione con atazanavir

Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg e utilizzando 100 mg di ritonavir. Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Nei pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison ed altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione acida che richiedono un trattamento a lungo termine, pantoprazolo, come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio che riducono l'assorbimento della vitamina B12 o se vengono osservati i relativi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

15

Nel trattamento a lungo termine, specialmente quando si supera un periodo di trattamento di 1 anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza.

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Ci si può attendere che pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con Pantoprazolo Nycomed può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonellae* e *Campylobactero* *C.difficile*.

Ipomagnesiemia

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

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

Fratture ossee

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali

A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di medicinali la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Medicinali anti-HIV (atazanavir)

La co-somministrazione di atazanavir e di altri farmaci anti-HIV il cui assorbimento è pH-dipendente con inibitori della pompa protonica può portare ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di questi medicinali anti-HIV e può modificare l'efficacia di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione degli inibitori della pompa protonica con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante con fenprocumone o warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalized Ratio (INR) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-marketing. Quindi, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (es. fenprocumone o warfarin), si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Metotressato

E' stato riportato che l'uso concomitante di alte dosi di metotressato (ad es. 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenti i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto laddove vengano somministrate alte dosi di metotressato, ad es. per il cancro e la psoriasi, va considerata una sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazioni

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

Studi di interazione con medicinali anch'essi metabolizzati attraverso questi sistemi enzimatici, come carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinil estradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

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

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione somministrando pantoprazolo in concomitanza con i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Pantoprazolo Nycomed tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Pantoprazolo Nycomed per la donna.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Per tutte le reazioni avverse rilevate nell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di Reazione Avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

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

Frequenza	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (includere reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatremia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4) Ipocalcemia ⁽¹⁾ ; Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa; Capogiro	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio		Disturbi nella visione / visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea; Nausea / vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disturbi addominali			
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzioni cutanee / esantema / eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme;

Frequenza	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		Fotosensibilità Spasmo muscolare ⁽²⁾
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

¹ Ipocalcemia in associazione 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 sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

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

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-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 sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H₂, 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 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 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 normale limite superiore. 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, cellule enterocromaffinosimili) (iperplasia da semplice ad 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 trovati 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 di un trattamento con pantoprazolo a lungo termine superiore ad un anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 2 - 3 µg/ml vengono raggiunte in media circa 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

Le caratteristiche farmacocinetiche non si modificano dopo somministrazione singola o ripetuta.

Nell'intervallo di dosi tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica di pantoprazolo è lineare dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

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

Distribuzione

Il legame 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 intorno a 0,1 l/h/kg. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) per i metaboliti di pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita sia nel siero sia nelle urine è il

desmetilpantoprazolo che è coniugato con solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 h) non è molto più prolungata di quella di pantoprazolo.

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.

Compromissione renale

Non è raccomandata una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita di pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo sono dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente prolungata (2 – 3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

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 la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5 - 16 anni d'età AUC e C_{max} erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 - 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso. AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore dello stomaco dei ratti si sono trovati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato e permette di concludere che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico con dosi elevate.

Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nei topi femmina e fu attribuito alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti dannosi a carico 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 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 pantoprazol nel feto aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Sodio carbonato, anidro

Mannitolo (E421)

Crospovidone

Povidone K90

Calcio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa

Povidone K25

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Propilenglicole

Acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1)

Polisorbato 80

Sodio laurilsolfato

Trietilcitrate

Inchiostro di stampa :

Gommalacca

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ammoniaca soluzione concentrata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezioni in blister

3 anni

Flaconi

Non aperti: 3 anni

Dopo prima apertura: 2 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: barattolo in HDPE con tappo a vite in LDPE, blisters alluminio/alluminio con rinforzo in cartone, blisters alluminio/alluminio senza rinforzo in cartone.

Confezioni da:

7 compresse gastroresistenti	14 compresse gastroresistenti
10 compresse gastroresistenti	15 compresse gastroresistenti
	24 compresse gastroresistenti
	28 compresse gastroresistenti
	30 compresse gastroresistenti
	48 compresse gastroresistenti
	56 compresse gastroresistenti
	60 compresse gastroresistenti
	84 compresse gastroresistenti
	90 compresse gastroresistenti
	98 compresse gastroresistenti
100 compresse gastroresistenti	
112 compresse gastroresistenti	
168 compresse gastroresistenti	

Confezioni ospedaliere da:

50 compresse gastroresistenti
90 compresse gastroresistenti
140 compresse gastroresistenti
100 compresse gastroresistenti
140 (10x14) compresse gastroresistenti
700 (5x140) compresse gastroresistenti

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 mg compresse gastroresistenti,	7 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 230
40 mg compresse gastroresistenti,	10 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 242
40 mg compresse gastroresistenti,	14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 255
40 mg compresse gastroresistenti,	15 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 267
40 mg compresse gastroresistenti,	24 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 279
40 mg compresse gastroresistenti,	28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 281
40 mg compresse gastroresistenti,	30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 293
40 mg compresse gastroresistenti,	48 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 305
40 mg compresse gastroresistenti,	56 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 317
40 mg compresse gastroresistenti,	60 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 329
40 mg compresse gastroresistenti,	84 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 331

23

40 mg compresse gastroresistenti,	90 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 343
40 mg compresse gastroresistenti,	98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 356
40 mg compresse gastroresistenti,	100 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 368
40 mg compresse gastroresistenti,	112 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 370
40 mg compresse gastroresistenti,	168 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 382
40 mg compresse gastroresistenti,	7 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 014
40 mg compresse gastroresistenti,	10 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 026
40 mg compresse gastroresistenti,	14 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 038
40 mg compresse gastroresistenti,	15 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 040
40 mg compresse gastroresistenti,	24 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 053
40 mg compresse gastroresistenti,	28 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 065
40 mg compresse gastroresistenti,	30 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 077
40 mg compresse gastroresistenti,	48 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 089
40 mg compresse gastroresistenti,	56 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 091
40 mg compresse gastroresistenti,	60 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 103
40 mg compresse gastroresistenti,	84 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 115
40 mg compresse gastroresistenti,	90 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 127
40 mg compresse gastroresistenti,	98 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 139
40 mg compresse gastroresistenti,	100 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 141
40 mg compresse gastroresistenti,	112 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 154
40 mg compresse gastroresistenti,	168 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 166

Confezioni ospedaliere:

40 mg compresse gastroresistenti,	50 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 394
40 mg compresse gastroresistenti,	90 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 406
40 mg compresse gastroresistenti,	100 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 420
40 mg compresse gastroresistenti,	140 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 418
40 mg compresse gastroresistenti,	140 (10x14) compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 432
40 mg compresse gastroresistenti,	700 (5x140) compresse in blister AL/AL	AIC n. 039536 444
40 mg compresse gastroresistenti,	50 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 178
40 mg compresse gastroresistenti,	90 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 180
40 mg compresse gastroresistenti,	100 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 204
40 mg compresse gastroresistenti,	140 compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 192
40 mg compresse gastroresistenti,	140 (10x14) compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 216
40 mg compresse gastroresistenti,	700 (5x140) compresse in barattolo HDPE	AIC n. 039536 228

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29 Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO