

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CUVEVA 40 mg compresse gastroresistenti.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gialla, tonda, biconvessa rivestita con film con un diametro di 7,2-7,5 mm e marcata "40" con inchiostro marrone su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CUVEVA 40 mg è indicato come segue:

*Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre*

- Esofagite da reflusso

*Adulti*

- Esofagite da reflusso
- 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*

La dose raccomandata è una compressa di CUVEVA 40 mg al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di CUVEVA 40 mg 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 entro ulteriori 4 settimane.

*Adulti*

##### *Trattamento dell'ulcera gastrica*

La dose raccomandata è una compressa di CUVEVA 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di CUVEVA 40 mg al giorno) specialmente quando non si sia ottenuta risposta ad altro trattamento. Per il trattamento dell'ulcera gastrica è normalmente

richiesto un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente entro ulteriori 4 settimane.

### *Trattamento dell' ulcera duodenale*

La dose raccomandata è una compressa di CUVEVA 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di CUVEVA 40 mg al giorno) specialmente quando non si sia ottenuta risposta ad altro trattamento. La cicatrizzazione dell'ulcera duodenale si ottiene generalmente entro 2 settimane. Se un periodo di 2 settimane non fosse sufficiente, la cicatrizzazione viene ottenuta nella quasi totalità dei casi entro 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 e degli altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida i pazienti devono iniziare il trattamento con una dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di CUVEVA 40 mg). In seguito, la dose può essere aumentata o ridotta secondo necessità sulla base della misurazione della secrezione acida. 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 questo dosaggio non deve essere applicato per periodi di tempo maggiori a quanto necessario per ottenere un controllo adeguato della secrezione acida.

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

### *Popolazioni speciali*

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con grave compromissione epatica non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo. Quindi l'uso di CUVEVA 40 mg non è raccomandato in questo gruppo di pazienti. I pazienti con compromissione epatica grave possono essere trattati con una dose di 20 mg al giorno di pantoprazolo sale di sodio (vedere paragrafo 5.2).

## *Popolazione pediatrica*

L'uso di CUVEVA 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 di età.

## Modo di somministrazione

### Uso orale

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, e devono essere deglutite intere con un po' d'acqua 1 ora prima di un pasto.

## **4.3 Controindicazioni**

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica, 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, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

### In presenza di sintomi allarmanti

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per 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.

### 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) insieme ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg in combinazione con 100 mg di ritonavir. Non si deve superare la dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Quindi la dose deve essere ridotta ad una compressa (40 mg di pantoprazolo) tutti gli altri giorni.

### 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 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 in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici.

### 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

Come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), pantoprazolo può aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con CUVEVA può portare ad un lieve incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella*, *Campylobacter* e *C. difficile*.

### Ipomagnesiemia

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come CUVEVA, 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 d'interazione**

Sono stati condotti studi di interazione con pantoprazolo sale di sodio.

Il contenuto di magnesio nella compressa da 40 mg è trascurabile, e abbastanza al di sotto della quantità di magnesio assunto con cibo o supplementi dietetici. Non si prevedono differenze nell'interazione con altri medicinali tra pantoprazolo sale di magnesio e pantoprazolo sale di sodio.

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

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

#### *Medicinali anti-HIV (atazanavir)*

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

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

Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante con fenprocumone o warfarin, alcuni casi isolati di variazione dell'International Normalized Ratio (INR) durante il trattamento concomitante sono stati rilevati nel periodo post-marketing. Quindi, nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (per 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.

#### *Altri studi di interazione*

Con l'uso concomitante di alte dosi di metotrexato (per es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica in alcuni pazienti è stato riscontrato un aumento dei livelli di metotrexato. Quindi laddove vengano usati alti dosaggi di metotrexato, per esempio cancro e psoriasi, si deve considerare di interrompere il trattamento con pantoprazolo.

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 farmaci anch'essi metabolizzati 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 sale di sodio 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 dalla p-glicoproteina.

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

## **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).

CUVEVA non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi.

### Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Non ci sono dati sufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte umano ma è stata riportata escrezione nel latte umano. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/infanti.

La decisione di continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con CUVEVA deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per le madri.

### 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**

CUVEVA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare 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**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Pantoprazolo sale di magnesio ai dosaggi di 40 mg e 80 mg è stato valutato per la sicurezza in studi clinici su pazienti trattati fino a 8 settimane. In questi studi clinici, le reazioni avverse associate al trattamento con pantoprazolo sale di magnesio sono state per la maggior parte lievi o moderate, con un'incidenza totale simile a quelle riscontrate con pantoprazolo sale di sodio. I risultati hanno dimostrato che pantoprazolo sale di magnesio ha avuto un profilo di sicurezza simile a quello di pantoprazolo sale di sodio 40 mg e quindi non sono attese differenze nelle reazioni avverse tra i due sali. Questo dato è stato confermato anche dall'esperienza post-commercializzazione con pantoprazolo sale di magnesio.

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

### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse riportate con pantoprazolo negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione, 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-commercializzazione, non è possibile stabilire alcuna frequenza di Reazione Avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota".

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

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

<b>Frequenza</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Molto rara</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatriemia Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le forme aggravate)	Disorientamento (e tutte le forme aggravate)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea; Capogiro	Patologie del gusto		
Patologie dell'occhio		Disturbi nella		

<b>Frequenza</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Molto rara</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>		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, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash / esantema / eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità; Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale
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		



Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg di pantoprazolo sale di sodio somministrati per via endovenosa nell'arco di 2 minuti è stata ben tollerata.

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

In caso di un sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non possono essere fatte specifiche raccomandazioni terapeutiche, ad esclusione di 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 benzimidazolo sostituito 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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H<sub>2</sub>, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché 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 per via orale o endovenosa.

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il limite superiore alla norma. 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 un aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi finora 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.

### Effetti farmacodinamici

Le informazioni da uno studio di farmacodinamica in pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) indicano che pantoprazolo sale di magnesio compresse da 40 mg ha dimostrato un'inibizione della secrezione acida nelle 24 ore e un effetto sul pH intragastrico simile al pantoprazolo sale di sodio compresse da 40 mg. In questo studio randomizzato, in doppio cieco, cross-over intraindividuale su 79 pazienti la percentuale media di tempo con un pH gastrico > 4 è stata rispettivamente di 32,3% dopo 7 giorni di trattamento con pantoprazolo sale di magnesio 40 mg e di 32,8% con pantoprazolo sale di sodio 40 mg, nel sottogruppo di pazienti negativi all'*H. pylori* (N=58). Nei pazienti con infezione da *H. pylori* (N=20), la percentuale di tempo con un pH > 4 è stata di 68,7% dopo 7 giorni di trattamento con pantoprazolo sale di magnesio 40 mg e 70,6% con pantoprazolo sale di sodio 40 mg, rispettivamente. Le analisi statistiche hanno dimostrato un'equivalenza farmacodinamica di pantoprazolo sale di magnesio 40 mg e di pantoprazolo sale di sodio 40 mg sia nei pazienti con *H. pylori* negativo che nei pazienti con *H. pylori* positivo.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica di pantoprazolo sale di magnesio 40 mg in pazienti con GERD è stata valutata in 2 studi clinici di efficacia.

Due studi clinici di fase 3 sono stati condotti con pantoprazolo sale di magnesio 40 mg una volta al giorno per il trattamento fino a 8 settimane. I pazienti trattati avevano un'età compresa tra 18 e 84 anni e i pazienti di sesso maschile e femminile erano quasi equamente distribuiti. Nel primo studio, circa il 25% dei pazienti presentava un'infezione da *H. pylori* mentre nel secondo studio era più del 50%.

Il primo studio doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli che confrontava pantoprazolo sale di magnesio 40 mg con pantoprazolo sale di sodio 40 mg è stato effettuato su 636 pazienti con GERD di grado 1-3 (classificazione di Savary-Miller, modifica da Siewert). La guarigione dell'esofagite da reflusso confermata endoscopicamente dopo 8 settimane di trattamento (endpoint primario di efficacia) è stata osservata con tassi rispettivamente di 87,3% e 85% nei pazienti trattati con pantoprazolo sale di magnesio e con pantoprazolo sale di sodio (popolazione ITT; non-inferiorità confermata). Dopo 4 settimane di trattamento, i tassi di guarigione con pantoprazolo sale di magnesio e pantoprazolo sale di sodio nella popolazione ITT sono stati rispettivamente di 72,7% e 66,2%. Questo dato rappresenta una differenza statisticamente significativa. I tassi di sollievo dei sintomi gastrointestinali sono stati generalmente alti e non ci sono state differenze nei due gruppi di trattamento.

Anche il secondo studio effettuato su 239 pazienti nella stessa indicazione ha mostrato risultati simili quando si sono messi a confronto pantoprazolo sale di magnesio 40 mg una volta al giorno e pantoprazolo sale di sodio 40 mg una volta al giorno per quanto riguarda i tassi di guarigione dopo 4 e 8 settimane di trattamento, il che ha supportato gli altri risultati.

Il profilo di sicurezza di pantoprazolo sale di magnesio e pantoprazolo sale di sodio è risultato essere simile nei due studi di fase 3.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Pantoprazolo sale di magnesio e pantoprazolo sale di sodio non sono bioequivalenti in termini di AUC e  $C_{max}$  plasmatica. In volontari sani, maschi adulti, gli studi di cinetica che hanno confrontato i due sali hanno dimostrato che l'AUC di pantoprazolo sale di magnesio è circa il 93% in relazione a quella di pantoprazolo sale di sodio, sia a digiuno che a stomaco pieno. La  $C_{max}$  è più bassa per pantoprazolo sale di magnesio (approssimativamente 61-69% dei valori di pantoprazolo sale di sodio).

### Assorbimento

Pantoprazolo sale di magnesio viene assorbito rapidamente a seguito della somministrazione di una compressa gastro-resistente da 40 mg. A seguito di una dose orale di 40 mg, le massime concentrazioni sieriche medie di circa 1,3 mcg/ml e 1,4 mcg/ml vengono raggiunte circa 2,5 e 6 ore dopo la somministrazione a digiuno o a stomaco pieno rispettivamente. L'AUC è approssimativamente 4 mcg.h/ml

L'assunzione concomitante di cibo e pantoprazolo sale di sodio non ha influenzato l'AUC, la massima concentrazione sierica e la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time è aumentata dalla concomitante 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. Ci sono stati alcuni casi di soggetti con rallentata eliminazione del farmaco. A causa dello specifico legame di 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.

## Linearità/Non linearità

Pantoprazolo sale di sodio mostra farmacocinetiche lineari, per es. AUC e  $C_{max}$  aumentano in proporzione alla dose all'interno di un intervallo di dose da 10 a 80 mg sia dopo somministrazione EV che dopo somministrazione orale. L'emivita di eliminazione, la clearance e il volume di distribuzione sono considerate essere dose-indipendenti. A seguito di somministrazioni ripetute per via EV o orale, l'AUC di pantoprazolo è risultata simile alla somministrazione a singola dose.

## Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari di soggetti

### *Metabolizzatori lenti*

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza di funzionalità dell'enzima CYP2C19 e sono chiamati metabolizzatori lenti. In questi individui è probabile che il metabolismo del pantoprazolo sia catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo una singola somministrazione di pantoprazolo sale di sodio 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 (metabolizzatori rapidi). Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche era aumentato di circa il 60%. Queste evidenze non hanno implicazioni sulla posologia di pantoprazolo.

### *Pazienti anziani*

Un leggero aumento dei valori di AUC e  $C_{max}$  dopo una somministrazione di pantoprazolo sale di sodio 40 mg in volontari anziani, rispetto al gruppo dei più giovani non è clinicamente rilevante.

### *Compromissione renale*

Non è raccomandata una riduzione della dose nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con funzionalità renale compromessa (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 comunque rapida e pertanto non si verificano fenomeni di 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 lievemente aumentata di un fattore di 1,5 rispetto a quella dei soggetti sani a seguito di somministrazione di 40 mg di pantoprazolo sale di sodio.

### *Bambini*

Dopo la somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo sale di sodio 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 endovenose 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**

In uno studio bridging non-clinico sui ratti, non sono state osservate differenze qualitative o quantitative nella risposta tossica dopo somministrazione ripetuta di dosi uguali di pantoprazolo sale di magnesio e pantoprazolo sale di sodio.

I dati preclinici con pantoprazolo sale di sodio non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, 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 ciò ha portato alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento di gastrina nel siero 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 nel topo femmina ed è stato 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 indotte dal pantoprazolo 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 tossicità fetale a dosi superiori a 5 mg/kg. Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni.

Il passaggio attraverso la placenta è stato studiato nel ratto ed è stato trovato che aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:*

Sodio carbonato, anidro

Mannitolo (E421)

Crospovidone tipo A

Povidone K90

Calcio stearato

*Rivestimento:*

Ipromellosa

Povidone K25

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Glicole propilenico  
Acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1) dispersione al 30%  
Polisorbato 80  
Sodio laurilsolfato  
Trietilcitrato

*Inchiostro di stampa:*

Gommalacca  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Soluzione di ammoniaca, concentrata

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

### Confezioni in blister

3 anni

### Bottiglie

Non aperta: 3 anni

Dopo la prima apertura: 100 giorni

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

### Confezioni in blister

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

### Bottiglie

Non conservare ad una temperatura superiore ai 30° C

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

PP/copolimero-ciclo-olefin (COC)/PP - blister alluminio, confezioni da 7, 14 o 30 compresse gastroresistenti

Bottiglie HDPE con anello di sicurezza antimanomissione, tappo a vite in LDPE e spaziatore contenente 60 o 100 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato 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**

042377010 - 40 mg compresse gastro-resistenti" 7 compresse in blister  
PP/COC/PP-AL

042377022 - 40 mg compresse gastro-resistenti" 14 compresse in blister  
PP/COC/PP-AL

042377034 - 40 mg compresse gastro-resistenti" 30 compresse in blister  
PP/COC/PP-AL

042377046 - 40 mg compresse gastro-resistenti" 60 compresse in flacone  
HDPE

042377059 - 40 mg compresse gastro-resistenti" 100 compresse in flacone  
HDPE

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco