

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantomac 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, con rivestimento enterico, piatta su entrambi i lati (circa 8,45 mm x 4,2 mm).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso di Pantomac è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari e superiore ai 12 anni per:

- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.
- Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive nell'esofagite da reflusso.

L'uso di Pantomac è indicato negli adulti per:

- Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori 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 e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni*

##### Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica

La dose orale raccomandata è una compressa gastroresistente di Pantomac 20 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo 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 la compressa quando necessario. Nei casi in cui il controllo soddisfacente dei sintomi non può essere mantenuto con la somministrazione al bisogno si consiglia il passaggio a una terapia continuativa.

### Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive nell'esofagite da reflusso

Per la gestione a lungo termine, si consiglia una dose di mantenimento di una compressa gastroresistente di Pantomac 20 mg al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno, in caso di recidiva. Per questo caso, è disponibile pantoprazolo da 40 mg. Dopo la guarigione della recidiva, la dose può essere ridotta nuovamente a 20 mg di pantoprazolo.

#### *Adulti*

Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS

La dose orale raccomandata è una compressa gastroresistente di Pantomac 20 mg al giorno.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

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

#### *Pazienti con compromissione renale*

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

#### *Anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di pantoprazolo non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni, a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di età (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

#### Uso orale

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con grave compromissione epatica, gli enzimi epatici devono essere controllati regolarmente durante la terapia con pantoprazolo, in particolare nell'uso a lungo termine. In caso di aumento di questi enzimi, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

#### *Co-somministrazione con FANS*

L'impiego di Pantomac 20 mg compresse gastroresistenti nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori 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, quali l'età elevata (>65 anni), l'anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale o per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

#### *Tumori maligni gastrici*

La risposta sintomatica al pantoprazolo può mascherare i sintomi di tumori maligni gastrici e può ritardare la diagnosi. In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es. calo ponderale significativo 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.

Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato deve essere valutata la necessità di ulteriori accertamenti.

#### *Somministrazione concomitante con inibitori della proteasi dell'HIV*

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico come atazanavir non è raccomandata a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

#### *Effetto sull'assorbimento della vitamina B12*

Come tutti i medicinali inibenti la secrezione acida, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) dovuto a ipocloridria o acloridria. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti con riserve corporee ridotte o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 in terapia a lungo termine, o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici.

#### *Trattamento a lungo termine*

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

#### *Infezioni gastrointestinali causate dai batteri*

Il trattamento con pantoprazolo può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. difficile*.

Come tutti gli inibitori della pompa protonica (PPI), pantoprazolo può far aumentare il numero di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con pantoprazolo può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter*.

#### *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 come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare possono manifestarsi all'inizio in modo ingannevole ed essere trascurati. Nella maggior parte dei pazienti affetti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare la 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%. Alcuni di questi aumenti potrebbero essere in parte dovuti 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.

#### *Lupus eritematoso cutaneo subacuto (SCLE)*

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi molto rari di SCLE. Se insorgono lesioni, in particolare in aree della pelle esposte al sole, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve cercare rivolgersi immediatamente assistenza medica al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento considerare l'interruzione della terapia con pantoprazolo. La comparsa di SCLE in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di SCLE con altri inibitori della pompa protonica.

#### *Interferenza con esami di laboratorio*

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

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

#### *Medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH-dipendente*

A causa dell'inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali in cui il pH gastrico ha un ruolo determinante per la disponibilità orale, ad esempio alcuni antifungini azolici quali ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri farmaci come erlotinib.

#### *Inibitori della proteasi dell'HIV*

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico come atazanavir non è raccomandata a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Se l'associazione di inibitori della proteasi dell'HIV con un inibitore di pompa protonica è inevitabile, si raccomanda un attento monitoraggio clinico (per es. carica virale). Non si deve superare una dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. La dose degli inibitori della proteasi dell'HIV può necessitare un aggiustamento.

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

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non influenza la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone o INR. Tuttavia sono stati segnalati casi di aumento di INR o tempo di protrombina in pazienti trattati con PPI e warfarin o fenprocumone in concomitanza. Aumenti nell'INR e nel tempo di protrombina possono condurre a sanguinamento anormale, e anche a morte. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono necessitare di monitoraggio per l'aumenti dell'INR e del tempo di protrombina.

#### *Metotrexato*

È stato riferito che in alcuni pazienti l'uso concomitante di dosi elevate di metotrexato (ad es. 300 mg) e di inibitori della pompa protonica aumenta i livelli di metotrexato. Pertanto nei casi in cui viene usato metotrexato a dosi elevate, ad esempio per il cancro e la psoriasi, può essere necessario considerare una temporanea sospensione della terapia con pantoprazolo.

#### *Altri studi di interazione*

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. La principale via metabolica è la demetilazione ad opera del CYP2C19 e le altre vie metaboliche includono l'ossidazione ad opera del CYP3A4.

Gli studi di interazione con altri farmaci metabolizzati da queste vie, quali carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo, non hanno rivelato interazioni clinicamente significative.

Non può essere esclusa un'interazione con altri medicinali o composti che vengono metabolizzati tramite lo stesso sistema enzimatico.

I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non incide sul metabolismo delle sostanze attive metabolizzate da CYP1A2 (ad es. caffeina, teofillina), CYP2C9 (ad es. piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (ad es. metoprololo) e CYP2E1 (ad es. etanolo) o non interferisce con l'assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non si sono verificate interazioni con gli antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione che prevedevano la somministrazione concomitante di pantoprazolo e i rispettivi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state rilevate interazioni clinicamente rilevanti.

Medicinali che inibiscono o inducono CYP2C19:

Gli inibitori di CYP2C19 come fluvoxamina potrebbero aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Per i pazienti trattati a lungo termine con dosi elevate di pantoprazolo, o quelli con compromissione epatica, può essere considerata una riduzione della dose.

Gli induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 quali rifampicina ed Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche dei PPI che vengono metabolizzati tramite questi sistemi enzimatici.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Una moderata quantità di dati sulle donne in gravidanza (tra 300 e 1000 esiti di gravidanza) non indicano tossicità con malformazioni o fetale/neonatale di pantoprazolo. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Pantoprazolo durante la gravidanza.

##### Allattamento

Studi condotti su animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Nell'uomo non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, sebbene sia stata segnalata. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, la decisione in merito alla sospensione dell'allattamento al seno o alla sospensione/astensione della terapia con pantoprazolo deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno del neonato e del beneficio della terapia con pantoprazolo per la donna.

##### Fertilità

Negli studi su animali non vi sono evidenze di fertilità compromessa in seguito alla somministrazione di pantoprazolo (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non ha alcuna influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Si possono verificare reazioni avverse al farmaco quali capogiri e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, i pazienti non devono guidare e utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Si possono prevedere reazioni avverse al farmaco nel 5% circa dei pazienti. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono diarrea e cefalea, entrambe nell'1% circa dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate con pantoprazolo, ordinate in base alla seguente classificazione di frequenza.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Per tutte le reazioni avverse segnalate sulla base dell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza e pertanto sono menzionate con una frequenza "non nota".

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

Tabella 1. Reazioni avverse a pantoprazolo in studi clinici ed esperienza post-marketing

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>					
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Agranulocitosi	Trombocitopenia, leucopenia Pancitopenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); variazioni ponderali		Iponatremia; ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4); Ipocalcemia <sup>(1)</sup> ; Ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le forme aggravate)	Disorientamento (e e tutte le forme aggravate)	Allucinazioni; confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)

<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea; capogiri	Alterazioni del gusto		Parestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi visivi/offusca- mento della vista		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea; nausea/vomito ; distensione addominale e flatulenza; stipsi; bocca secca; dolore addominale e malessere			
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi; γ-GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare; ittero; insufficienza epatocellulare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea/esant ema eruzione; prurito	Orticaria; angioedema		Sindrome di Stevens- Johnson; sindrome di Lyell; eritema multiforme; fotosensibilità.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Fratture dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmi muscolari <sup>(2)</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>					Nefrite interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Ginecomastia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia, spossatezza e malessere	Temperatura corporea aumentata; edema periferico		

1. Ipocalcemia associata a ipomagnesemia

2. Spasmo muscolare come conseguenza di disturbi elettrolitici

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica a un massimo di 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è stata ben tollerata. Dato il forte legame alle proteine, pantoprazolo non è facilmente dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non esistono raccomandazioni terapeutiche specifiche oltre al trattamento sintomatico e di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02BC02

##### Meccanismo di azione

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

Pantoprazolo viene convertito nella forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente e interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve entro due settimane. Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e agli inibitori del recettore  $H_2$ , il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, questa sostanza può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso sia che il prodotto venga dato per via orale sia per via endovenosa.

##### Effetti farmacodinamici

I valori di gastrinemia a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrinemia, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi, si osserva nello stomaco un aumento, da lieve a moderato, del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, nell'uomo non è stata riscontrata la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, come quelli trovati negli esperimenti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base degli studi sugli animali, non si può escludere completamente un'influenza del trattamento con pantoprazolo a lungo termine, superiore a un anno, sui parametri endocrini della tiroide.

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

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che

potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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, da 2,0 a 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, le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa.

La biodisponibilità assoluta delle compresse 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 ad opera del CYP2C19 con successiva coniugazione a solfato, le altre vie metaboliche includono l'ossidazione ad opera del CYP3A4.

### Eliminazione

L'emivita terminale è di circa 1 ora e la clearance di circa 0,1 l/h/kg. Vi sono stati alcuni casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa dello specifico legame di pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la durata d'azione (inibizione della secrezione acida), che è molto più lunga.

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

### Popolazioni speciali

#### *Metabolizzatori lenti*

Circa il 3% della popolazione europea non ha un enzima CYP2C19 ben funzionante e pertanto tali soggetti sono chiamati lenti metabolizzatori. In questi individui, il metabolismo di pantoprazolo viene probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata circa 6 volte più elevata nei lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 ben funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazioni plasmatiche è aumentato circa del 60 %. Questi rilievi non hanno alcuna implicazione per la posologia di pantoprazolo.

### Compromissione renale

Non si richiede una riduzione della dose di pantoprazolo in pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). L'emivita di pantoprazolo è breve, come osservato nei soggetti sani. Pantoprazolo è scarsamente dializzabile. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), 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*), l'emivita aumenti fino a 3-6 ore e i valori di AUC siano di 3-5 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massimali del farmaco sono solo modestamente aumentate di 1,3 volte rispetto a quelle 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 una singola dose orale di 20 o 40 mg di pantoprazolo ai bambini di età tra i 5 e i 16 anni, AUC e  $C_{max}$  erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo la somministrazione di una singola dose e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini da 2 a 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 non clinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Negli studi di carcinogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, si sono trovati papillomi a cellule squamose nell'ampolla esofagea dei ratti. 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 dosi elevate.

In studi a 2 anni sui roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto 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 a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti collaterali a carico delle ghiandole tiroidee.

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

Le indagini non hanno rivelato alcuna evidenza di fertilità compromessa o effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, 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 della compressa:**

Mannitolo (E421)  
Crospovidone (Tipo A)  
Sodio carbonato anidro  
Calcio stearato

#### **Rivestimento:**

Ipromellosa 5cP (E464)  
Povidone (K-25) (E1201)  
Glicole propilenico (E1520)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1) dispersione  
[Polisorbato 80, Sodio laurilsolfato]  
Trietile citrato (E1505)

Inchiostro Opacode nero:  
Gomma lacca (E904)  
Ferro ossido nero (E172)  
Glicole propilenico (E1520)  
Ammonio idrossido al 28% (E527)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Confezione Blister in OPA/alluminio/PVC/foglio di alluminio in scatola di cartone.  
Confezione da 28 compresse.

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

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**

Macleods Pharma UK Limited  
Wynyard Park House,  
Wynyard Avenue,  
Wynyard, Billingham,  
TS22 5TB,  
Regno Unito

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

043062013 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 28 Compresse In Blister OPA/Al/PVC/Al

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco