RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo TecniGen 20 mg compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: al massimo 0,07 mg di fenilalanina/compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti

Compresse gialle, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con impresso "P20" in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento della malattia da reflusso di grado lieve e dei sintomi associati (ad es. pirosi, rigurgiti acidi, dolore alla deglutizione).
Per il trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso.
Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi, in pazienti a rischio che necessitano un trattamento continuo con FANS (vedere paragrafo 4.4).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

Le compresse gastroresistenti devono essere assunte 1 ora prima del pasto. Le compresse devono essere ingerite intere, con sufficiente liquido (ad es. un bicchiere d'acqua) e non devono essere masticate o frantumate.

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

<u>Trattamento della malattia da reflusso di grado lieve e dei sintomi associati (ad es. pirosi, rigurgiti acidi, dolore alla deglutizione)</u>
La dose raccomandata è di 20 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa di Pantoprazolo TecniGen 20 mg compresse gastroresistenti). Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente entro 2 - 4 settimane, ed è di solito richiesto un periodo di trattamento di 4 settimane per la guarigione dell'esofagite associata. Se questo non è sufficiente, la guarigione si otterrà normalmente con ulteriori 4 settimane di cura. Una volta ottenuto il sollievo dai sintomi, è possibile controllarne la recidiva usando un regime, al bisogno, di 20 mg una volta al giorno, quando necessario. Nel caso

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

in cui non sia possibile mantenere un controllo soddisfacente dei sintomi con il trattamento al bisogno, si può prendere in considerazione un passaggio alla terapia continua.
Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso
Per il trattamento a lungo termine si raccomanda una dose di mantenimento di 20 mg/die di pantoprazolo (1 compressa di Pantoprazolo TecniGen 20 mg compresse gastroresistenti). In caso di recidiva, la dose va aumentata a 40 mg/die di pantoprazolo. In questo caso è disponibile Pantoprazolo TecniGen 40 mg compresse gastroresistenti. Dopo la guarigione della recidiva, la dose può essere ridotta nuovamente a 20 mg di pantoprazolo.

Adulti

Prevenzione di ulcere gastroduodenali indotte da antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano un trattamento continuo con FANS
La dose raccomandata è di 20 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa di Pantoprazolo TecniGen 20 mg compresse gastroresistenti).

Anziani e pazienti con compromissione renale
In questi gruppi di pazienti non si deve superare una dose giornaliera di 40 mg di pantoprazolo.

Pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con grave compromissione epatica non si deve superare la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (vedere paragrafo 4.4). In questi pazienti il livello degli enzimi epatici deve essere monitorato durante il trattamento. Se il livello degli enzimi epatici diventa elevato, il trattamento con pantoprazolo deve essere sospeso.

Bambini di età inferiore a 12 anni
L'uso di Pantoprazolo TecniGen 20 mg non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni a causa dei dati limitati disponibili in questo gruppo di età.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al pantoprazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Come gli altri inibitori della pompa protonica il pantoprazolo non deve essere somministrato con l'atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti con grave compromissione epatica gli enzimi epatici devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento con il pantoprazolo, particolarmente durante l'uso a lungo termine. In caso di un aumento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Pantoprazolo TecniGen 20 mg compresse gastroresistenti nella prevenzione di ulcere gastroduodenali indotte da antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere ristretto a pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS e che presentano un aumentato rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali. L'aumento del rischio deve essere valutato in base ai fattori di rischio individuali, ad es. età avanzata (> 65 anni), precedenti di ulcera gastrica o duodenale o sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

La diminuzione dell'acidità gastrica di qualsiasi origine, inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento con farmaci che riducono l'acidità può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter*.

Come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, il pantoprazolo può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Ciò deve essere considerato nei pazienti con ridotto accumulo nell'organismo o con fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 sottoposti a trattamento a lungo termine.

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

Prima del trattamento deve essere esclusa la presenza di tumori dell'esofago o dello stomaco, perché il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi del tumore e può così ritardarne la diagnosi.

I pazienti che non rispondono dopo 4 settimane devono essere sottoposti ad esami più approfonditi.

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.

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

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)
Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Pantoprazolo TecniGen. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

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 TecniGen 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

Questo medicinale contiene fenilalanina. Può essere pericoloso nei pazienti con fenilchetonuria.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di farmaci la cui biodisponibilità è pH-dipendente (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, atazanavir).

È stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg in dose singola) a volontari sani ha portato ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità dell'atazanavir. L'assorbimento dell'atazanavir è pH dipendente. Perciò gli inibitori della pompa protonica, incluso il pantoprazolo, non devono essere somministrati contemporaneamente all'atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

Il pantoprazolo viene metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. Non può essere esclusa un'interazione con altri farmaci (o composti) metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico. Tuttavia, non si sono osservate interazioni clinicamente significative con alcuni di questi farmaci (o composti), precisamente carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, digossina, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina e contraccettivi orali.

Anche se non sono state osservate interazioni negli studi clinici di farmacocinetica durante la somministrazione concomitante di fenprocumone o warfarin, sono stati segnalati alcuni casi isolati di alterazioni dell'INR (Indice di rapporto internazionale normalizzato) durante il trattamento concomitante con questi farmaci nel periodo post-marketing. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, si raccomanda il controllo del tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

Non ci sono interazioni sull'uso concomitante con antiacidi.

4.6. Gravidanza ed allattamento

L'esperienza clinica in donne in gravidanza è limitata. Negli studi di riproduzione animale, si sono osservati segni di lieve fetotossicità a dosi maggiori di 5 mg/kg. Non sono disponibili dati sull'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Durante la gravidanza e l'allattamento, le compresse di pantoprazolo devono essere somministrate solo quando il beneficio per la madre sia considerato maggiore del rischio potenziale per il feto o il lattante.

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

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Possono comparire reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali situazioni la capacità di reazione può risultare diminuita.

4.8. Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017

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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Si può prevedere che circa il 5% dei pazienti presenti reazioni avverse al farmaco (ADR). Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono diarrea e cefalea, entrambe presenti in circa l'1% dei pazienti.
Con il pantoprazolo sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati.

Nella tabella seguente gli effetti indesiderati sono raggruppati con la seguente classificazione delle frequenze:

Molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100 e <1/10), non comuni (≥1/1000 e <1/100), rari (≥1/10.000 e <1/1000), molto rari (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: effetti indesiderati con pantoprazolo in studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Frequenza Classi-ficaz. Organo-sistemica	**Non comuni**	**Rari**	**Molto rari**	**Frequenza non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia; Leucopenia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea; Capogiri			
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione / visione annebbiata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea / vomito; Distensione addominale e meteorismo; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disagio addominale			
Patologie renali ed urinarie				Nefrite interstiziale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash / esantema / eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità, Lupus eritematoso cutaneo

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza Classi-ficaz. Organo-sistemica	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
				subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia; Mialgia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia ed aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Alterazioni del peso		Iponatremia Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, stanchezza e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incl. reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, γ-GT)	Aumento della bilirubina		Lesioni epatocellulari, ittero, insufficienza epatocellulare
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Depressione (ed aggravamento)	Disorientamento (ed aggravamento)	Allucinazioni, Confusione (specialmente in pazienti predisposti ed aggravamento di questi sintomi in caso di pre-esistenza)

4.9. Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

Dosi fino a 240 mg sono state somministrate per via endovenosa in due minuti e sono state ben tollerate. Poiché il pantoprazolo è altamente legato alle proteine, non viene facilmente dializzato.

I casi di sovradosaggio o di avvelenamento devono essere trattati secondo la pratica standard del trattamento delle intossicazioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica.
Codice ATC: A02BC02.

Il pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco, con azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H+, K+-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco.
L'inibizione è dose-dipendente ed influisce sia sulla secrezione acida basale sia su quella stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve in 2 settimane.
Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica ed inibitori dei recettori H2, il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché il 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 parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina).
L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale che endovenosa.

I valori della gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggior parte dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Tuttavia un aumento eccessivo compare 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 può essere esclusa la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base degli studi nell'animale, non si può escludere completamente l'influenza dei trattamenti con pantoprazolo a lungo termine -superiori ad un anno- sui parametri endocrini della tiroide e degli enzimi epatici.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica generale

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono già dopo una singola dose orale. In media, le concentrazioni sieriche massime sono 1-1,5 µg/ml a circa 2,0-2,5 ore dopo la somministrazione e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg.

L'emivita della fase terminale è di circa un'ora. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa del legame specifico del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è correlata alla durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto più lunga.

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

Il legame del pantoprazolo alle proteine sieriche è circa del 98%. La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) dei metaboliti del pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il demetilpantoprazolo, sotto forma di solfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più elevata di quella del pantoprazolo.

Biodisponibilità

Il pantoprazolo è completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta delle compresse è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza né l'AUC né la concentrazione sierica massima e, quindi, nemmeno la biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di latenza sarà aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

Non si richiede alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato a pazienti con funzione renale ridotta (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo possono essere dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione tuttavia è rapida e quindi non si verifica accumulo. Tuttavia nei pazienti con compromissione della funzione renale non si deve superare la dose di 40 mg/die.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo *Child*) l'emivita aumenti fino a 3-6 ore ed i valori di AUC siano di –3-5 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massime del farmaco sono solo modestamente aumentate di un fattore di 1,3 rispetto a quelle dei soggetti sani.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini
Dopo somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di età da 5 a 16 anni, l'AUC e la Cmax sono risultate in un intervallo corrispondente a quello degli adulti. Dopo somministrazione di dosi singole per e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo, a bambini di 2- 16 anni non è risultata alcuna associazione significativa tra clearance del pantoprazolo ed età o peso. L'AUC e il volume di distribuzione sono risultati in accordo con i dati degli adulti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dai dati preclinici, basati su studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità per dosi ripetute e genotossicità, non emergono particolari rischi per l'uomo.

In uno studio di carcinogenesi della durata di due anni nel ratto sono state evidenziate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, nella parte superiore 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 ad alte dosi.

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

In uno studio a 2 anni è stato osservato un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle alterazioni 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 indesiderati sulle ghiandole tiroidee.

Da studi di mutagenesi, test di trasformazione cellulare e studi di legame al DNA, si è concluso che il pantoprazolo non ha potenziale genotossico.

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 del pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Mannitolo (E 421)
Sodio carbonato anidro (E 500)
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Talco (E 553b)
Calcio stearato.

Rivestimento di barriera
Zein F4000 (contiene fenilalanina)
Acido metacrilico - etilacrilato copolimero (1: 1)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rivestimento enterico
Acido metacrilico - etilacrilato copolimero (1: 1)
Trietil citrato (E 1505)
Titanio diossido (E 171)
Talco (E 553b)

Film di rivestimento
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E 172)

Inchiostro da stampa
Shellac (E 904)
Ferro ossido nero (E 172)
Glicole propilenico (E 1520)
Idrossido di ammonio (E 527)

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister (semplice o dose unitaria). Foglio lavorato a freddo come strato base e foglio di alluminio duro temperato come strato di copertura.

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 compresse gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tecnigen S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 - Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275019
"20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275021

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

"20 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275033
"20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275045
"20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275058
"20 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275060
"20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275072
"20 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275084
"20 mg compresse gastroresistenti" 84 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275096
"20 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275211
"20 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275108
"20 mg compresse gastroresistenti" 112 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275110

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/01/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantoprazolo TecniGen 40 mg compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).

Eccipiente: al massimo 0,13 mg di fenilalanina/compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti

Compresse gialle, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con impresso "P40" in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Per il sollievo dei sintomi ed il trattamento a breve termine di malattie gastrointestinali che richiedono una riduzione della secrezione acida:

- ulcera duodenale
- ulcera gastrica
- esofagite da reflusso da moderata a grave
- sindrome di Zollinger - Ellison ed altre condizioni ipersecretorie.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

Le compresse gastroresistenti devono essere assunte 1 ora prima del pasto. Le compresse devono essere ingerite intere, con sufficiente liquido (ad es. un bicchiere d'acqua) e non devono essere masticate o frantumate.

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre
Esofagite da reflusso da moderata a grave
La dose raccomandata è di 40 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa di Pantoprazolo TecniGen 40 mg compresse gastroresistenti). Per il trattamento dell'esofagite da reflusso è di solito richiesto un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la guarigione viene di solito ottenuta con ulteriori 4 settimane di cura.

Adulti

Ulcera duodenale
La dose raccomandata è di 40 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa di Pantoprazolo TecniGen 40 mg compresse gastroresistenti). In genere le ulcere duodenali guariscono entro due settimane. Se un periodo di trattamento di 2 settimane non è sufficiente, la guarigione sarà ottenuta, in quasi tutti i casi, con ulteriori due settimane di trattamento.

Ulcera gastrica
La dose raccomandata è di 40 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa di Pantoprazolo TecniGen 40 mg compresse gastroresistenti). Per il trattamento dell'ulcera gastrica è di solito richiesto un periodo di 4 settimane. Se questo non è sufficiente, la guarigione viene di solito ottenuta con ulteriori 4 settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sindrome di Zollinger-Ellison ed altre condizioni ipersecretorie
Nel trattamento della Sindrome di Zollinger-Ellison e di altre condizioni ipersecretorie, la dose iniziale è di 80 mg al giorno (2 compresse di Pantoprazolo TecniGen 40 mg compresse gastroresistenti). Successivamente la dose può essere aumentata o diminuita al bisogno, usando come guida le misurazioni della secrezione acida gastrica. Con dosi superiori a 80 mg/die la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni al giorno. È possibile un aumento temporaneo della dose oltre 160 mg di pantoprazolo, ma non deve essere effettuato più a lungo di quanto richiesto per un adeguato controllo dell'acidità. La durata del trattamento della Sindrome di Zollinger-Ellison e di altre condizioni ipersecretorie patologiche non è limitata ma deve essere adattata alle necessità cliniche.

Anziani
Non si deve superare una dose giornaliera di 40 mg di pantoprazolo.

Pazienti con compromissione renale
La dose giornaliera di 40 mg di pantoprazolo non deve essere superata nei pazienti con funzione renale compromessa.

Pazienti con compromissione epatica
I pazienti con compromissione epatica grave devono essere trattati con 40 mg di pantoprazolo a giorni alterni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). In questi pazienti il livello degli enzimi epatici deve essere monitorato durante il trattamento. Se il livello degli enzimi epatici diventa elevato, il trattamento con pantoprazolo deve essere sospeso.

Bambini di età inferiore a 12 anni
L'uso di Pantoprazolo TecniGen 40 mg non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni a causa dei dati limitati disponibili in questo gruppo di età.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al pantoprazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Come gli altri inibitori della pompa protonica, il pantoprazolo non deve essere somministrato con l'atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati per fare un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da moderata a grave. Nei pazienti con compromissione epatica grave, la dose deve essere ridotta a 40 mg di pantoprazolo a giorni alterni. Per questo motivo in questi pazienti la tripla terapia di *H. pylori* non è appropriata.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non sono disponibili dati per fare un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da moderata a grave. I pazienti con compromissione epatica grave devono essere trattati con 40 mg di pantoprazolo a giorni alterni. Nei pazienti con compromissione epatica grave, gli enzimi epatici devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento con il pantoprazolo, particolarmente durante l'uso a lungo termine. In caso di aumento degli enzimi epatici, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Pantoprazolo 40 mg non è indicato per il trattamento di disturbi gastrointestinali lievi quali l'indigestione funzionale.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di terapia combinata, deve essere osservato quanto riportato nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" dei rispettivi farmaci.

La diminuzione dell'acidità gastrica di qualsiasi origine, inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con farmaci che riducono l'acidità può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter*.

In pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison ed altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione acida che richiedono un trattamento a lungo termine, il pantoprazolo, come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Ciò deve essere considerato nei pazienti con ridotto accumulo nell'organismo o con fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 in terapia a lungo termine o se vengono osservati i relativi sintomi clinici.

Prima del trattamento deve essere esclusa la presenza di tumori dell'esofago o dello stomaco, perché il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi maligne del tumore e può così ritardarne la diagnosi.

I pazienti che non rispondono dopo 4 settimane devono essere sottoposti ad esami.

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 rischi 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.

Ipomagnesiemia
È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.
Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)
Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Pantoprazolo TecniGen. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

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 TecniGen

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Italia 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.

Questo medicinale contiene fenilalanina. Può essere pericoloso nei pazienti con fenilchetonuria.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di farmaci la cui biodisponibilità è pH-dipendente (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, atazanavir).

È stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg in dose singola) a volontari sani ha portato ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità dell'atazanavir. L'assorbimento dell'atazanavir è pH dipendente. Perciò gli inibitori della pompa protonica, incluso il pantoprazolo, non devono essere somministrati contemporaneamente all'atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

Il pantoprazolo viene metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. Non può essere esclusa un'interazione con altri farmaci (o composti) metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico. Tuttavia, non si sono osservate interazioni clinicamente significative con alcuni di questi farmaci (o composti), precisamente carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, digossina, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina e contraccettivi orali.

Anche se non sono state osservate interazioni negli studi clinici di farmacocinetica durante la somministrazione concomitante di fenprocumone o warfarin, sono stati segnalati alcuni casi isolati di alterazioni dell'INR (Indice di rapporto internazionale normalizzato) durante il trattamento concomitante con questi farmaci nel periodo post-marketing. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, si raccomanda il controllo del tempo di protrombina/INR quando si inizia il trattamento con pantoprazolo, quando si interrompe o quando viene somministrato in maniera discontinua.

In studi di interazione farmacocinetica nell'uomo il pantoprazolo è stato co-somministrato con gli antibiotici appropriati (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state evidenziate interazioni clinicamente significative.

Non ci sono interazioni sull'uso concomitante con antiacidi.

4.6. Gravidanza ed allattamento

L'esperienza clinica in donne in gravidanza è limitata. Negli studi di riproduzione animale, si sono osservati segni di lieve fetotossicità a dosi maggiori di 5 mg/kg. Non sono disponibili dati sull'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Durante la gravidanza e l'allattamento, le compresse di pantoprazolo devono essere somministrate solo quando il beneficio per la madre sia considerato maggiore del rischio potenziale per il feto o il lattante.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Possono comparire reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali situazioni la capacità di reazione può risultare diminuita.

4.8. Effetti indesiderati

Si può prevedere che circa il 5% dei pazienti presenti reazioni avverse al farmaco (ADR). Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono diarrea e cefalea, entrambe presenti in circa l'1% dei pazienti.
Con il pantoprazolo sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati.

Nella tabella seguente gli effetti indesiderati sono raggruppati con la seguente classificazione delle frequenze:

Molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100 e <1/10), non comuni (≥1/1000 e <1/100), rari (≥1/10.000 e<1/1000), molto rari (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: effetti indesiderati con pantoprazolo in studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Frequenza Classi-ficaz. Organo-sistemica	**Non comuni**	**Rari**	**Molto rari**	**Frequenza non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia; Leucopenia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea; Capogiri			
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione / visione annebbiata		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea / vomito; Distensione addominale e meteorismo; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disagio addominale			
Patologie renali ed urinarie				Nefrite interstiziale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash / esantema / eruzione;	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson;

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza Classi-ficaz. Organo-sistemica	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
	Prurito			Sindrome di Lyell, Eritema multiforme; Fotosensibilità, Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e pracauzioni di impiego)	Artralgia; Mialgia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia ed aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Alterazioni del peso		Iponatremia Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, stanchezza e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (incl. reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, γ-GT)	Aumento della bilirubina		Lesioni epatocellulari, ittero, insufficienza epatocellulare
Disturbi	Disturbi del	Depressione (ed	Disorientamento	Allucinazioni,

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza Classi-ficaz. Organo-sistemica	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
psichiatrici	sonno	aggravamento)	(ed aggravamento)	Confusione (specialmente in pazienti predisposti ed aggravamento di questi sintomi in caso di pre-esistenza)

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

Dosi fino a 240 mg sono state somministrate per via endovenosa in due minuti e sono state ben tollerate. Poiché il pantoprazolo è altamente legato alle proteine, non viene facilmente dializzato.

I casi di sovradosaggio o di avvelenamento devono essere trattati secondo la pratica standard del trattamento delle intossicazioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica.
Codice ATC: A02BC02.
Il pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco, con azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H+, K+-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco.
L'inibizione è dose-dipendente ed influisce sia sulla secrezione acida basale sia su quella stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve in 2 settimane.
Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica ed inibitori dei recettori H2, il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché il 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 parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina).
L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale che endovenosa.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

consentire ai livelli di CgA. che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica generale

Il pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono già dopo una singola dose orale. In media, le concentrazioni sieriche massime sono 2-3 µg/ml a 2,5 ore dopo la somministrazione e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg.

L'emivita della fase terminale è di circa un'ora. Si sono osservati alcuni casi di rallentata eliminazione del farmaco. A causa del legame specifico del pantoprazolo alle pompe protoniche delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è correlata alla durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto più lunga.

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

Il legame del pantoprazolo alle proteine sieriche è circa del 98%. La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) dei metaboliti del pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il demetilpantoprazolo, sotto forma di solfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 ore) non è molto più elevata di quella del pantoprazolo.

Biodisponibilità

Il pantoprazolo è completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta delle compresse è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza né l'AUC né la concentrazione sierica massima e, quindi, nemmeno la biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di latenza sarà aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari

Non si richiede alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato a pazienti con funzione renale ridotta (compresi pazienti in dialisi). L'emivita del pantoprazolo è breve come osservato nei soggetti sani. Solo quantità molto piccole di pantoprazolo possono essere dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente aumentata (2-3 ore), l'escrezione tuttavia è rapida e quindi non si verifica accumulo. Tuttavia nei pazienti con compromissione della funzione renale non si deve superare la dose di 40 mg/die.

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child) l'emivita aumenti fino a 7 - 9 ore ed i valori di AUC siano di 5 - 7 volte maggiori, le concentrazioni sieriche massime del farmaco sono solo modestamente aumentate di un fattore di 1,5 rispetto a quelle dei soggetti sani. Un leggero aumento dei valori di AUC e Cmax che si osserva nei volontari anziani rispetto al gruppo dei volontari più giovani è anch'esso clinicamente non rilevante.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini
Dopo somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di età da 5 a 16 anni, l'AUC e la Cmax sono risultate in un intervallo corrispondente a quello degli adulti. Dopo somministrazione di dosi singole per e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo, a bambini di 2- 16 anni non è risultata alcuna associazione significativa tra clearance del pantoprazolo ed età o peso. L'AUC e il volume di distribuzione sono risultati in accordo con i dati degli adulti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dai dati preclinici, basati su studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità per dosi ripetute e genotossicità, non emergono particolari rischi per l'uomo.

In uno studio di carcinogenesi della durata di due anni nel ratto sono state evidenziate neoplasie neuroendocrine. Inoltre, nella parte superiore 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 ad alte dosi.

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

In uno studio a 2 anni è stato osservato un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle alterazioni 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 indesiderati sulle ghiandole tiroidee.

Da studi di mutagenesi, test di trasformazione cellulare e studi di legame al DNA, si è concluso che il pantoprazolo non ha potenziale genotossico.

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 del pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Mannitolo (E 421)
Sodio carbonato anidro (E 500)
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Talco (E 553b)
Calcio stearato.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rivestimento di barriera
Zein F4000 (contiene fenilalanina)
Acido metacrilico - etilacrilato copolimero (1: 1)

Rivestimento enterico
Acido metacrilico - etilacrilato copolimero (1: 1)
Trietil citrato (E 1505)
Titanio diossido (E 171)
Talco (E 553b)

Film di rivestimento
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E 172)

Inchiostro da stampa
Shellac (E 904)
Ferro ossido nero (E 172)
Glicole propilenico (E 1520)
Idrossido di ammonio (E 527)

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister (semplice o dose unitaria). Foglio lavorato a freddo come strato base e foglio di alluminio duro temperato come strato di copertura.

2, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tecnigen S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 - Cinisello Balsamo (MI)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"40 mg compresse gastroresistenti" 2 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275122
"40 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275134
"40 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275146
"40 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275159
"40 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275161
"40 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275173
"40 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275185
"40 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275223
"40 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275197
"40 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275235
"40 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister Al/Al - A.I.C. n. 039275209

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/01/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2017
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).