

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Pantoprazolo Zentiva 40 mg compresse gastroresistenti**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene:

40 mg di pantoprazolo (equivalente a 45,1 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato).

Eccipienti con effetto noto: 76,85 mg maltitolo, lecitina di soia e un massimo di 3,67 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa ovale, gialla.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre*

- Esofagite da reflusso.

*Adulti*

- Eradicazione di *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinazione con un'appropriate terapia

antibiotica in pazienti con ulcere associate a *H. pylori*.

- Ulcera gastrica e duodenale.

- Sindrome di Zollinger-Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Posologia**

***Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre***

Esofagite da reflusso

Una compressa di Pantoprazolo Zentiva 40 mg al giorno. In casi particolari la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse di Pantoprazolo Zentiva 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 prolungando la terapia per ulteriori 4

settimane.

***Adulti***

Eradicazione di *H. pylori* in combinazione con due antibiotici appropriati.

Nei pazienti positivi per *H. pylori* affetti da ulcera gastrica e duodenale, l'eradicazione del batterio deve essere effettuata con una terapia combinata.

Relativamente alla resistenza batterica ed all'uso appropriato ed alla prescrizione di agenti antibatterici bisogna tenere in considerazione le linee guida locali ufficiali (es. raccomandazioni nazionali). In funzione del tipo di resistenza, si raccomanda l'adozione dei seguenti schemi di terapia per l'eradicazione di *H. pylori*:

- a) Una compressa gastroresistente di Pantoprazolo Zentiva 40 mg due volte al dì  
+ amoxicillina 1000 mg due volte al dì  
+ claritromicina 500 mg due volte al dì
- b) Una compressa gastroresistente di Pantoprazolo Zentiva 40 mg due volte al dì  
+ metronidazolo 400 - 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al dì  
+ claritromicina 250 - 500 mg due volte al dì
- c) Una compressa gastroresistente di Pantoprazolo Zentiva 40 mg due volte al dì  
+ amoxicillina 1000 mg due volte al dì  
+ metronidazolo 400 - 500 mg (o tinidazolo 500 mg) due volte al dì

Durante la terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di Pantoprazolo Zentiva 40 mg deve essere assunta 1 ora prima del pasto serale. La terapia combinata va generalmente effettuata per 7 giorni e può essere prolungata per ulteriori 7 giorni fino ad una durata totale di due settimane. Se, per assicurare la cicatrizzazione dell'ulcera, è indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo, si deve adottare la dose raccomandata per il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale.

Se non è proponibile la terapia combinata, ad es. se il paziente è negativo per *H. pylori*, si applichino le seguenti linee guida per la monoterapia con Pantoprazolo Zentiva 40 mg:

#### Trattamento di ulcera gastrica

Una compressa di Pantoprazolo Zentiva 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Pantoprazolo Zentiva 40 mg al giorno) in special modo quando non sia stata ottenuta risposta ad altro trattamento. Per il trattamento dell'ulcera gastrica è normalmente richiesto un periodo di 4 settimane.

Se questo non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente prolungando la terapia per ulteriori 4 settimane.

#### Trattamento di ulcera duodenale

Una compressa di Pantoprazolo Zentiva 40 mg al giorno. In casi particolari la dose potrà essere raddoppiata (aumentata a 2 compresse di Pantoprazolo Zentiva 40 mg al giorno) in special modo quando non sia stata ottenuta risposta ad altro trattamento. La cicatrizzazione dell'ulcera duodenale si ottiene generalmente entro 2 settimane. Se un periodo di 2 settimane non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene, nella quasi totalità dei casi, dopo ulteriori 2 settimane di terapia.

#### Sindrome di Zollinger-Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison 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 Pantoprazolo Zentiva 40 mg). In seguito, il dosaggio può essere aumentato o ridotto secondo necessità sulla base di valutazioni strumentali della secrezione acida individuale. Con dosaggi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere. È possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg di pantoprazolo ma per periodi non superiori a quanto necessario per ottenere un controllo adeguato della secrezione acida.

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

#### *Compromissione epatica*

Non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (1 compressa da 20 mg di pantoprazolo) nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa. Pantoprazolo Zentiva 40 mg non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave poichè attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo Zentiva 40 mg nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Danno renale*

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

Pantoprazolo Zentiva 40 mg non deve essere impiegato nel trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con funzionalità renale compromessa poichè attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Pantoprazolo Zentiva 40 mg nel trattamento combinato di questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Pantoprazolo Zentiva 40 mg 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 (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' di acqua 1 ora prima di un pasto.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati benzimidazolici, alle arachidi, alla soia 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 periodicamente controllati durante il trattamento con pantoprazolo, specialmente nell'uso a lungo termine. In caso di un aumento degli enzimi epatici, si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

#### *Terapia combinata*

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

#### *Neoplasia gastrica*

La risposta sintomatica di pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasie gastriche e può ritardare la diagnosi.

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e

quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, deve essere esclusa la natura maligna.

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

#### *Co-somministrazione con induttori della proteasi dell'HIV*

Non è raccomandata la co-somministrazione di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico quale atazanavir, a causa della riduzione significativa nella loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

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

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

#### *Trattamento a lungo termine*

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*

Il trattamento con Pantoprazolo Zentiva può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter* o *C. Difficile*.

#### *Ipomagnesiemia*

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come pantoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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 nelle persone anziane 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.

#### *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 Zentiva. 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 Zentiva 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.

**Lecitina di soia**

Questo medicinale contiene lecitina di soia. Se il paziente è allergico alle arachidi o alla soia, non usare questo medicinale (vedere paragrafo 4.3).

**Maltitolo**

Questo medicinale contiene maltitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

**Sodio**

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

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

### Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

A causa della inibizione marcata e della lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri farmaci per cui il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

### Inibitori della proteasi dell'HIV

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

Se la combinazione degli inibitori della proteasi dell'HIV con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale). Non deve essere superata una dose di 20 mg di pantoprazolo al giorno. E' necessario aggiustare il dosaggio degli inibitori della proteasi dell'HIV.

### Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

La somministrazione concomitante di pantoprazolo con warfarin o fenprocumone non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin, fenprocumone

o l'INR. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di aumento del tempo di protrombina e INR nei pazienti in trattamento con PPI e warfarin o fenprocumone in concomitanza. Incrementi dell'INR e tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anormale, e persino al decesso. I pazienti trattati con pantoprazolo e warfarin o fenprocumone possono avere bisogno di essere monitorati per aumento dell'INR e tempo di protrombina.

#### Metotressato

È stato riportato che l'uso concomitante di un'alta dose di metotressato (per esempio 300 mg) e inibitori della pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto in situazioni in cui viene usato metotressato ad alte dosi, per esempio cancro e psoriasi, si deve considerare una temporanea sospensione del pantoprazolo.

#### Altri studi di interazioni

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

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

Un'interazione di pantoprazolo con altri prodotti o composti medicinali, che vengono metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico, non può essere esclusa.

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

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

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

Medicinali che inibiscono o inducono il CYP2C19:

Inibitori del CYP2C19 come fluvoxamina possono aumentare l'esposizione sistemica di pantoprazolo. Una riduzione della dose può essere considerata per i pazienti trattati a lungo termine con alte dosi di pantoprazolo, o quelli con compromissione epatica.

Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di PPI che vengono metabolizzate attraverso tali sistemi enzimatici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300-1000 gravidanze esposte) indica che pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità

riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Pantoprazolo Zentiva durante la gravidanza.

#### Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Pantoprazolo Zentiva tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Pantoprazolo Zentiva per la donna.

#### Fertilità

Non c'è stata evidenza di alterata fertilità in seguito alla somministrazione di pantoprazolo in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Possono manifestarsi reazioni avverse al farmaco quali capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

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

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

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

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

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>				a	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (includere reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso		Iponatremia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); Ipocaliemia <sup>(1)</sup> ; Ipocaliemia
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		Mal di testa; Capogiri	Patologie del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione / visione offuscata		
Patologie	Polipi	Diarrea;			Colite

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>					
gastrointestinali	della ghiandola fundica (benigni)	Nausea / vomito; Distensione addominale e gonfiore; Stipsi; Bocca secca; Dolore e disturbi addominali			microscopica
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		Eruzioni cutanee/ esantema / eruzione; Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità; Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto		Frattura dell'anca, del polso o della colonna	Artralgia; Mialgia		Spasmo muscolare <sup>(2)</sup>

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>					
connettivo		vertebrali e (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione ad insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

<sup>1</sup> Ipocaliemia in associazione con ipomagnesiemia

<sup>2</sup> 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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02BC02.

#### Meccanismo d'azione

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

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali ove

inibisce l'enzima H<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 sia per via orale sia endovenosa.

#### Effetti farmacodinamici

I valori di gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il normale limite superiore. Durante il

trattamento a lungo termine, nella maggioranza dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine in una minoranza di casi si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL, cellule enterocromaffinosimili) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi finora eseguiti, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

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

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 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 2 - 3 µg/ml vengono raggiunte in media circa 2,5 ore dopo la somministrazione, e tali valori rimangono costanti dopo somministrazioni ripetute.

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

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

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

### Distribuzione

Il legame di pantoprazolo alle proteine sieriche è di circa il 98%. Il volume di distribuzione è di circa

0,15 l/kg.

### Biotrasformazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico. La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 con successiva coniugazione con solfato, l'altra via metabolica include l'ossidazione mediante il CYP3A4.

### Eliminazione

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

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

### Popolazioni speciali

#### Metabolizzatori lenti

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza di funzionalità dell'enzima CYP2C19 e sono chiamati lenti metabolizzatori. In questi individui è probabile che il metabolismo del pantoprazolo sia catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo una singola somministrazione di pantoprazolo 40 mg, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è stata di circa 6 volte più elevata nei lenti metabolizzatori che nei soggetti che hanno un enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio delle

concentrazioni plasmatiche era aumentato di circa il 60%. Queste evidenze non hanno implicazioni sulla posologia di pantoprazolo.

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

Sebbene nei pazienti con cirrosi epatica (classe A e B secondo Child) i valori dell'emivita aumentino fino a 7 - 9 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore pari a 5 - 7, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,5 rispetto a quella dei soggetti sani.

#### *Anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

Dopo la somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2 - 16 anni di età non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso.

AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi di carcinogenesi a due anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre,

nella parte anteriore dello stomaco dei ratti si sono trovati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato e permette di concludere che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico con dosi elevate. Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e 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 pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti dannosi a carico della ghiandola tiroidea.

In uno studio di riproduzione peri-postnatale sui ratti progettato per valutare lo sviluppo osseo, sono stati osservati segni di tossicità nella prole (mortalità, peso medio corporeo inferiore, aumento ponderale medio inferiore e ridotta crescita ossea) per esposizioni ( $C_{max}$ ) di circa 2 volte superiori all'esposizione clinica nell'uomo. Alla fine della fase di recupero, i parametri ossei erano simili tra i gruppi e anche i pesi corporei tendevano alla reversibilità dopo un periodo di recupero senza farmaco. L'aumento della mortalità è stato segnalato solo nei

cuccioli di ratto pre-svezzamento (fino a 21 giorni di età), che si stima corrisponda ai bambini fino all'età di 2 anni. La rilevanza di questo dato per la popolazione pediatrica non è chiara. Un precedente studio peri-postnatale nei ratti a dosi leggermente inferiori non ha riscontrato effetti avversi a 3 mg/kg rispetto a una dose bassa di 5 mg/kg in questo studio.

Gli studi effettuati non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare 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 della compressa:

Maltitolo (E 965)

Crospovidone tipo B

Carmellosa sodica

Sodio carbonato anidro (E 500)

Calcio stearato

Rivestimento:

Polivinil alcool

Talco (E 553b)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 3350

Lecitina di soia (E 322)

Ferro ossido giallo (E 172)

Sodio carbonato anidro (E 500)

Acido metacrilico/ etilacrilato copolimero (1:1)

Trietilcitrato (E 1505)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

Blister Alu-Alu

Confezioni:

14 e 28 compresse gastroresistenti

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

Nessuna precauzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Bodio n. 37/b - 20158 Milano

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

14 compresse            AIC n. 038881013

28 compresse      AIC n. 038881025

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

Data di prima autorizzazione: 12/06/2009 - Data dell'ultimo rinnovo:  
20/12/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco