RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buscopan Reflusso 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene:
principio attivo: pantoprazolo 20 mg pari a pantoprazolo sodico sesquidrato 22,6 mg
eccipienti con effetti noti: glicole propilenico 1,432 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.
Buscopan Reflusso 20 mg: compressa gastroresistente ellittica, biconvessa, di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Buscopan Reflusso è indicato per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (ad es. pirosi, rigurgito acido) negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:
La dose raccomandata è 20 mg di pantoprazolo (una compressa) al giorno.

Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per raggiungere un miglioramento dei sintomi. Una volta raggiunta la completa guarigione dei sintomi, il trattamento deve essere sospeso.
Il trattamento non deve superare le 4 settimane senza consultare un medico.

Se entro 2 settimane di trattamento continuo non si nota alcun miglioramento dei sintomi, il paziente deve rivolgersi al medico.

Popolazioni particolari
Non è necessario l'aggiustamento della dose in pazienti anziani o in pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica
L'uso di Buscopan Reflusso non è raccomandato nei bambini ed adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione
Le compresse gastroresistenti Buscopan Reflusso 20 mg non devono essere masticate o frantumate, e devono essere deglutite intere con del liquido prima del pasto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti benzimidazoloci, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Contemporanea somministrazione con atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico:

- in presenza di un qualsiasi sintomo allarmante (per esempio una significativa perdita di peso non intenzionale, vomito persistente, disfagia, vomito con sangue, anemia o melena) e quando si ha il sospetto o si ha ulcera gastrica (sanguinamento gastrointestinale), è necessario escludere una patologia maligna, dato che il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.
  Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato, ulteriori approfondimenti devono essere presi in considerazione.

- se hanno avuto precedenti ulcere gastriche o interventi chirurgici gastrointestinali.

- se sono in trattamento sintomatico continuo per l'indigestione o per la pirosi da 4 settimane o più.

- se hanno ittero, compromissione della funzione epatica, o malattia epatica.

- se hanno qualsiasi altra grave patologia che compromette il benessere generale.

- se hanno più di 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati.

I pazienti con sintomi ricorrenti cronici relativi ad indigestione o pirosi devono consultare il medico ad intervalli regolari. Specialmente, i pazienti con oltre 55 anni che assumono giornalmente medicinali per l'indigestione o la pirosi senza prescrizione, devono informare il farmacista o il medico.

I pazienti non devono assumere contemporaneamente alcun altro inibitore di pompa protonica o antagonista H_2.

I pazienti che devono essere sottoposti ad endoscopia o test del respiro (Urea Breath Test) devono consultare il medico prima di assumere questo medicinale.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse non hanno lo scopo di dare un immediato sollievo.
I pazienti possono cominciare ad avvertire un miglioramento dei sintomi dopo circa un giorno di trattamento con pantoprazolo, ma potrebbe essere necessario assumerlo per 7 giorni per raggiungere un completo controllo della pirosi.
I pazienti non devono assumere pantoprazolo come farmaco preventivo.

<u>Influenza sull'assorbimento della vitamina B12</u>
Nei pazienti con la sindrome di Zollinger – Ellison ed altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione che richiedono un trattamento di lunga durata, pantoprazolo, come tutti gli acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa dell'ipocloridria o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nei pazienti con riserve corporee ridotte o con fattori di rischio che riducono l'assorbimento di vitamina B12 nel trattamento a lungo termine o quando si osservano i relativi sintomi clinici.

<u>Infezioni gastrointestinali causate dai batteri</u>
Una diminuita acidità gastrica, dovuta a qualsiasi motivo – inclusi gli inibitori di pompa protonica (PPI), come pantoprazolo –può determinare un aumento della conta batterica normalmente presente nel tratto gastrointestinale superiore.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

Il trattamento con Buscopan Reflusso può comportare un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, causate da batteri come *Salmonella, 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 come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare si possono manifestare inizialmente in modo insidioso ed essere trascurati. Nella maggior parte dei pazienti affetti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.
Gli operatori sanitari devono considerare la determinazione 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 dosi elevate e per periodi prolungati (> 1 anno), possono 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 possono 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 Buscopan Reflusso ~~{denominazione del medicinale}~~. 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 Buscopan Reflusso deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti del pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali
A causa dell'intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco, Buscopan Reflusso può ridurre l'assorbimento dei principi attivi la cui biodisponibilità dipende dal pH gastrico, come alcuni antifungini azolici quali chetoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali tipo erlotinib.

Medicinali per il trattamento dell'HIV (atazanavir)
La somministrazione contemporanea di atazanavir e di altri medicinali per il trattamento dell'HIV, il cui assorbimento è pH dipendente, con gli inibitori di pompa protonica, può provocare una riduzione significativa della biodisponibilità di questi medicinali per l'HIV e comprometterne l'efficacia.
E' stato dimostrato, per esempio, 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 singola dose) a volontari sani ha portato ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di atazanavir.
L'assorbimento di atazanavir è pH-dipendente. Perciò, pantoprazolo non deve essere somministrato contemporaneamente ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

Altri studi di interazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

Pantoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450.
La principale via metabolica è la demetilazione da parte del CYP2C19 e le altre vie metaboliche includono l'ossidazione da parte del CYP3A4.
Tuttavia, non si sono osservate interazioni clinicamente significative in studi di interazione con altri medicinali egualmente metabolizzati tramite queste vie, quali carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, digossina, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo.
I risultati di una serie di studi di interazione dimostrano che pantoprazolo non incide sul metabolismo dei principi attivi metabolizzati da CYP1A2 (come caffeina, teofillina), da CYP2C9 (come piroxicam, diclofenac, naprossene), da CYP2D6 (come metoprololo), da CYP2E1 (come etanolo) e non interferisce con l'assorbimento di digossina correlato alla p-glicoproteina.

Non si sono verificate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche effettuati studi di interazione somministrando pantoprazolo in concomitanza con antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non è stata identificata alcuna interazione clinicamente rilevante.

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

Metotrexato
È stato riportato che, l'uso concomitante di metrotrexato ad alte dosi (ad es. 300 mg) e inibitori di pompa protonica, in alcuni pazienti aumenta i livelli di metrotrexato. Pertanto, in situazioni in cui il metrotrexato viene utilizzato ad alte dosi, ad esempio cancro e psoriasi, può essere necessario considerare la sospensione temporanea del pantoprazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Buscopan Reflusso non deve essere usato in gravidanza, se non ritenuto estremamente necessario.

Allattamento
Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata segnalata anche l'escrezione nel latte umano. Pertanto, la decisione, in merito al proseguimento/alla sospensione dell'allattamento al seno o al proseguimento/alla sospensione della terapia con Buscopan Reflusso, deve essere presa dopo aver valutato i benefici dell'allattamento al seno per il bambino rispetto a quelli della terapia con Buscopan Reflusso per la madre.

Fertilità
Non vi è stata evidenza di compromissione della fertilità a seguito di somministrazione di pantoprazolo in studi condotti su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Buscopan Reflusso non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

Si possono verificare reazioni avverse al farmaco come capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare 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 cefalea, entrambe verificatesi in circa l'1% dei pazienti.
La tabella sottostante elenca le reazioni avverse segnalate con pantoprazolo, suddivise in base alla seguente classificazione di frequenza:

Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Per tutte le reazioni avverse segnalate sulla base dell'esperienza post-marketing non è possibile stimare la frequenza, e pertanto sono indicate con una frequenza "non nota".

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

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

Frequenza / **Classificazione per sistemi e organi**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia Leucopenia Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (compresi reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo) Alterazioni del peso		Iponatremia Ipomagnesemia Ipocalcemia in associazione con ipomagnesemia Ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le relative aggravanti)	Disorientamento (e tutte le relative aggravanti)	Allucinazioni Confusione (specialmente nei pazienti predisposti, oltre a peggioramento di questi sintomi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

					nel caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione Visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea Nausea/vomito Distensione addominale e gonfiore Stipsi Bocca secca Dolore e disturbi addominali			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, γ-GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare Ittero; Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Esantema Eruzione Prurito	Orticaria Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità; Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia Mialgia		Spasmo muscolare a seguito di disturbi elettrolitici
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione verso insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

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).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Affaticamento e Malessere	Aumento della temperatura corporea Edema periferico		

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.
Esposizioni sistemiche con dosi fino a 240 mg somministrate per via endovenosa in 2 minuti sono state ben tollerate.
Dato che pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è dializzabile.

In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, a parte il trattamento sintomatico e di supporto, non possono essere fatte raccomandazioni terapeutiche specifiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Pantoprazolo è convertito nella sua forma attiva, una sulfenamide ciclica, nell'ambiente acido nelle cellule parietali, ove inibisce l'enzima H+, K+ - ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco.
L'inibizione è dose-dipendente ed interessa sia la secrezione basale sia la secrezione acida stimolata.
Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia da pirosi e reflusso acido si risolve in 1 settimana.
Pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al livello del recettore, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso se il principio attivo è somministrato sia oralmente che per via endovenosa.

I valori di gastrinemia a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori alla norma. Durante trattamenti a lungo termine, nella maggior parte 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) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3) non è stata riscontrata nell'uomo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

Efficacia clinica e sicurezza
In una analisi retrospettiva di 17 studi in 5960 pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (GORD) trattati con monoterapia di pantoprazolo 20 mg, i sintomi associati al reflusso acido come ad es. pirosi e rigurgito acido sono stati valutati secondo una metodologia standardizzata.
Gli studi selezionati dovevano avere almeno un sintomo di reflusso acido a 2 settimane. La diagnosi di GORD in questi studi era basata su una valutazione endoscopica, con l'eccezione di uno studio in cui l'inclusione dei pazienti era basata solamente sulla sintomatologia.

In questi studi, la percentuale di pazienti con completa guarigione dalla pirosi dopo 7 giorni andava dal 54.0% all'80.6% nel gruppo trattato con pantoprazolo. Dopo 14 e 28 giorni, la completa guarigione dalla pirosi fu rilevata, rispettivamente, nel 62.9%-88.6% e nel 68.1%-92.3% dei pazienti.

Per quanto riguarda la completa guarigione dal rigurgito acido, si sono ottenuti risultati simili a quelli relativi alla pirosi. Dopo 7 giorni la percentuale di pazienti con completa guarigione dal rigurgito acido andava dal 61.5% all'84.4%, dopo 14 giorni dal 67.7% al 90.4%, e dopo 28 giorni dal 75.2% al 94.5%, rispettivamente.

Il pantoprazolo si mostrava costantemente superiore al placebo ed ai H2RA e non inferiore ad altri inibitori di pompa (PPIs). Le percentuali di miglioramento dei sintomi da reflusso acido erano ampiamente indipendenti dallo stato iniziale del GORD.

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

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

Assorbimento
Dopo somministrazione orale il pantoprazolo è assorbito completamente e rapidamente. La biodisponibilità assoluta delle compresse si è dimostrata essere di circa il 77%.
In media, a circa 2.0 h – 2.5 h dalla somministrazione (tmax) di una singola dose orale di 20 mg, si raggiunge la massima concentrazione sierica (Cmax) di circa 1-1.5 µg/ml, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni multiple.
L'assunzione concomitante di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità (AUC o Cmax), ma aumenta la variabilità del lag-time (tlag).

Distribuzione
Il volume di distribuzione è di circa 0.15 l/kg e il legame alle proteine sieriche è di circa il 98%.

Biotrasformazione
Pantoprazolo viene metabolizzato quasi esclusivamente nel fegato.

Eliminazione
La clearance è di circa 0.1 l/h/kg, e l'emivita della fase terminale (t½) è di circa 1 h. Ci sono stati pochi casi di soggetti con rallentata eliminazione. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche all'interno delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

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 il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1.5 h) non è molto più lunga di quella di pantoprazolo.

Popolazioni particolari
Insufficienza renale
Non è raccomandata una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato a pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi, che rimuove solo quantità trascurabili di pantoprazolo).
Come osservato nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve. Sebbene il principale metabolita abbia una emivita più lunga (2-3 h), l'escrezione è nondimeno rapida e dunque non si verifica accumulo.

Insufficienza epatica
Dopo somministrazione di pantoprazolo a pazienti con compromissione epatica (classe A, B e C secondo Child-Pugh) i valori dell'emivita aumentavano tra 3 e 7 h ed i valori di AUC aumentavano con un fattore di 3-6, laddove la Cmax aumentava solo leggermente con un fattore di 1.3 rispetto a quella dei soggetti sani.

Anziani
Il leggero aumento dei valori di AUC e Cmax nei volontari anziani rispetto ai soggetti più giovani non era clinicamente rilevante.

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 2 anni nei ratti, sono stati evidenziati neoplasie neuroendocrine.
Inoltre, in uno studio sono stati trovati papillomi a cellule squamose nella parte anteriore dello stomaco dei ratti. Il meccanismo che porta alla formazione di carcinoidi gastrici da parte dei benzimidazoli sostituiti è stato accuratamente studiato e ha portato alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria al massiccio aumento dei livelli sierici di gastrina che si verifica nel ratto durante il trattamento cronico ad alto dosaggio.

Negli studi a 2 anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti (in un solo studio sul ratto) e nel topo femmina ed è stato interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.
Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg) in uno studio a 2 anni. L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti collaterali a carico delle ghiandole tiroidee.

In studi sugli animali (ratti) il NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) rilevato per l'embriotossicità è stato pari a 5 mg/kg. Gli studi non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità o effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto e si è dimostrato aumentare con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumentava poco prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Mannitolo
Sodio carbonato anidro
Carbossimetilamido sodico (tipo A)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (Eudragit E PO)
Calcio stearato
Opadry white OY-D-7233 (ipromellosa, titanio diossido E171, Macrogol 400, sodio lauril solfato)

Rivestimento:
Kollicoat MAE 30 DP, di colore giallo chiaro consistente di:
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato
propilenglicole ;
ferro ossido giallo (E172)
titanio diossido (E171)
Talco
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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

Contenitore in HDPE con tappo in LDPE ed essiccante
Blister in Alu/Alu

Confezioni:
Flacone in HDPE: 14 compresse
Blister in Al/Al: 14 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A.
Viale L. Bodio, 37/B
20158 Milano
Italia

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

Confezione da 14 compresse gastroresistenti in blister Alu/Alu – 038742019
Confezione da 14 compresse gastroresistenti in flacone in HDPE – 038742021

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

23.06.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

~~Giugno 2017~~

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

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).