RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
PANTOPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ciascuna compressa gastroresistente contiene:
20 mg di pantoprazolo (come pantoprazolo sodico sesquidrato 22,6 mg).

Eccipienti con effetti noti:
38,425 mg di maltitolo e 0,345 mg di Lecitina (derivata dall'olio di soia) (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa gastroresistente. Compressa gialla, ovale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre
- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica
- Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso

Adulti
- Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS (vedere paragrafo 4.4)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Dose raccomandata
ADULTI ED ADOLESCENTI DI 12 ANNI ED OLTRE
- *Sintomi da reflusso gastroesofageo*

La dose raccomandata è una compressa di PANTOPRAZOLO DOC da 20 mg al giorno per via orale. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente in 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, la guarigione si otterrà normalmente entro 4 ulteriori settimane di trattamento. Una volta ottenuto il sollievo dei sintomi, si può controllare il ripresentarsi dei sintomi utilizzando, se necessario, un trattamento al bisogno di 20 mg di pantoprazolo una volta al giorno, assumendo una compressa quando necessario. Se con un trattamento al bisogno non può essere mantenuto un adeguato controllo, deve essere considerato il passaggio ad una terapia continuativa.
- *Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso*

Per il trattamento a lungo termine è raccomandata una dose di mantenimento di una compressa di PANTOPRAZOLO DOC da 20 mg al giorno, che può essere aumentata a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi casi è disponibile la compressa di PANTOPRAZOLO DOC da 40 mg. Dopo la guarigione della recidiva, la dose può essere ridotta nuovamente a 20 mg di PANTOPRAZOLO DOC.

ADULTI
- *Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei non selettivi (FANS) in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS*

La dose raccomandata per via orale è una compressa di PANTOPRAZOLO DOC da 20 mg al giorno.

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

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

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

Popolazione pediatrica
Bambini al di sotto di 12 anni di età
L'uso di PANTOPRAZOLO DOC non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza ed 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 benzimidazolici sostituiti , alla lecitina di 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 controllati regolarmente durante la terapia con pantoprazolo, specialmente nell'uso a lungo termine. In caso di aumento degli enzimi epatici si deve sospendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con FANS

L'impiego di PANTOPRAZOLO DOC 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato ai pazienti che richiedano un trattamento continuativo con FANS e che presentino un aumentato rischio di complicanze gastrointestinali. La valutazione dell'accresciuto rischio deve essere effettuata in base alla presenza di fattori di rischio individuali, es. l'età elevata (>65 anni), l'anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale o per il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

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, la natura maligna deve essere esclusa.
Se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato deve essere considerata un'ulteriore indagine.

Co-somministrazione con inibitori 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

Pantoprazolo, come tutti i medicinali che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici.

Trattamento a lungo termine

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Il trattamento con PANTOPRAZOLO DOC può portare ad un leggero incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter o C. difficile*.

Ipomagnesiemia

E' 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, (e ipomagnesiemia associata con ipocalcemia e/o ipokaliemia), nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione del PPI.
Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH
A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali per i quali 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 quale 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 20mg 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 dell'International Normalized Ratio (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 alte dosi di metotressato (per esempio 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti.
Pertanto nei casi in cui siano usate alte dosi di metotressato, per esempio per il cancro e la psoriasi, si deve considerare una sospensione temporanea di 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 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 insufficienza epatica.

Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina e 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 e 1000 gravidanze esposte) indica che il pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.
Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di PANTOPRAZOLO DOC 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 con PANTOPRAZOLO DOC tenendo in considerazione ilbeneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con PANTOPRAZOLO DOC 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 DOC non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Possono manifestarsi reazioni avverse al farmaco quali capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADR). Le ADR 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 (≥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 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 (suddivise per classi di 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 (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie ed aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), variazioni di peso		Iponatremia; ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); ipocalcemia[1] ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni, confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa; capogiro	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola	Diarrea, nausea/vomito,			Colite microscopica

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
	fundica (benigni)	distensione addominale e gonfiore, stipsi, bocca secca, dolore e disturbi addominali,			
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ-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 il paragrafo 4.4), reazione farmacologica con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare[2]
Patologie renali e urinarie					Nefrite tubulointerstiziale (NTI) (con possibile progressione a 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		

[1]L'ipocalcemia e/o l'ipokaliemia possono essere correlate al verificarsi di ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4)
[2]Spasmo muscolare come conseguenza di uno squilibrio elettrolitico

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 riportato all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.
L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in 2 minuti è stata ben tollerata.
Poiché pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.
In caso di un sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, non possono essere fatte specifiche raccomandazioni terapeutiche, tranne per un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione

Pantoprazolo è un benzimidazolo sostituito che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.
Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi delle cellule parietali dove inibisce l'enzima H^+, K^+-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione dell'acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale che 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 H2, il trattamento con il pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento della 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 sia che il prodotto venga somministrato per via orale che per via endovenosa.

Effetti farmacodinamici
I valori di gastrinemia a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non oltrepassano il limite superiore alla norma. Durante il trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, in una minoranza dei casi durante il trattamento a lungo termine, si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero delle 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 sugli animali, può essere esclusa nell'uomo (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 a lungo termine con pantoprazolo 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 massime si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 1 – 1,5 µg/ml vengono raggiunte in media circa 2,0 – 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 del pantoprazolo alle proteine sieriche è circa del 98%. Il volume di distribuzione è circa 0,15 l/kg.

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

Eliminazione
L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora e la clearance è intorno a 0,1 l/h/kg. Ci sono stati alcuni casi di soggetti con rallentata eliminazione del farmaco.
A causa dello specifico legame 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 h) 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 del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta 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 3-6 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore pari a 3-5, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,3 rispetto a quella dei soggetti sani.

Anziani
Un leggero aumento dei valori di AUC e Cmax 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 Cmax erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.
Dopo somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2- 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso.
AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
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 e fu 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 delle ghiandole tiroidee.
In uno studio di riproduzione peri-postnatale sui ratti disegnato per valutare lo sviluppo osseo, sono stati osservati segni di tossicità nella prole (mortalità, peso medio corporeo inferiore, minore aumento di peso medio corporeo e ridotta crescita ossea) per esposizioni (Cmax) approssimativamente 2 volte superiore 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 verso la reversibilità dopo un periodo di recupero senza farmaco. L'aumento della mortalità è stato segnalato solo nei cuccioli di ratto in pre-svezzamento (fino a 21 giorni di età) che è stimato corrispondere 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 rilevato effetti avversi a 3 mg/kg rispetto a una bassa dose 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 della compressa
Polivinilalcol
Talco (E 553b)
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Lecitina di soia (E 322)
Ferro ossido giallo (E 172)
Sodio carbonato anidro (E 500)
Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)
Trietil citrato (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 precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in Alu/Alu. Confezioni contenenti 14 o 28 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
PANTOPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister Alu/Alu - AIC 043720061
PANTOPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister Alu/Alu - AIC 043720034
PANTOPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse in blister Alu/Alu - AIC 043720073

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Ottobre 2023
Bambini al di sotto di 12 anni di età
L'uso di PANTOPRAZOLO DOC non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

Modo di somministrazione
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, alla lecitina di soia o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Ipomagnesiemia
E' 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).

Fratture ossee
Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere

in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

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

Co-somministrazione con FANS
L'impiego di PANTOPRAZOLO DOC 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato ai pazienti che richiedano un trattamento continuativo con FANS e che presentino un aumentato rischio di complicanze gastrointestinali. La valutazione dell'accresciuto rischio deve essere effettuata in base alla presenza di fattori di rischio individuali, es. l'età elevata (>65 anni), l'anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale o per il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

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 inibitori 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
Pantoprazolo, come tutti i medicinali che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici.

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri
Ci si potrebbe attendere che pantoprazolo, come tutti gli inibitori della pompa (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con PANTOPRAZOLO DOC può portare ad un modesto incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali *Salmonella* e *Campylobacter o C. difficile*.

Terapia di combinazione
In caso di terapia combinata, devono essere seguiti i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei relativi medicinali.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH
A causa della inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali per i quali 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 quale 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 20mg 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 dell'International Normalized Ratio (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 alte dosi di metotressato (per esempio 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti.
Pertanto nei casi in cui siano usate alte dosi di metotressato, per esempio per il cancro e la psoriasi, si deve considerare una sospensione temporanea di 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 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 insufficienza epatica.

Induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina e 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 e 1000 gravidanze esposte) indica che il pantoprazolo non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.
Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di PANTOPRAZOLO DOC durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

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 una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con PANTOPRAZOLO DOC deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e del beneficio della terapia con PANTOPRAZOLO DOC per le madri.

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

Possono manifestarsi reazioni avverse al farmaco quali capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.10 Effetti indesiderati

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse al farmaco (ADR). Le ADR 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 (≥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 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 (suddivise per classi di 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 (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie ed aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), variazioni di peso		Iponatremia; ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego); ipocalcemia in associazione a ipomagnesemia; ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti gli aggravamenti)	Disorientamento (e tutti gli aggravamenti)	Allucinazioni, confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa; capogiro	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione/visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea, nausea/vomito, distensione addominale e gonfiore, stipsi, bocca secca, dolore e disturbi addominali,			Colite microscopica
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, *γ*-GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare, ittero, insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto		Eruzioni cutanee/esante	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens Johnson, sindrome

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
sottocutaneo		ma/eruzione, prurito			di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità, lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)	Artralgia, mialgia		Spasmo muscolare come conseguenza di uno squilibrio elettrolitico
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione a 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		

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 riportato all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.11 Sovradosaggio
Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo.
E' 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.

11. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE
5.4 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02BC02

Meccanismo d'azione
Il pantoprazolo è un derivato benzimidazolico sostituito che inibisce la secrezione acida nello stomaco tramite un blocco specifico delle pompe protoniche delle cellule parietali.
Il pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nei canalicoli acidi delle cellule parietali dove inibisce l'enzima H^+, K^+-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione dell'acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale che stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia si risolve entro 2 settimane. Come per gli altri inibitori della pompa protonica e per gli inibitori dei recettori H2, il trattamento con il pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e di conseguenza un aumento della gastrina proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché il pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso sia che il prodotto venga somministrato per via orale che per via endovenosa.

Effetti farmacodinamici
Con il pantoprazolo aumentano i valori di gastrinemia a digiuno. Nell'uso a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano il valore superiore del limite. Durante il trattamento a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un aumento eccessivo, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, in una minoranza dei casi durante il trattamento a lungo termine, si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL, cellule enterocromaffinosimili) (iperplasia da semplice ad

adenomatoide). Tuttavia, in accordo con gli studi condotti fino ad ora (vedere paragrafo 5.3), la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici, così come trovati negli esperimenti sugli animali, può essere esclusa nell'uomo.
In accordo con i risultati degli studi nell'animale, non si può escludere completamente un'influenza del trattamento a lungo termine superiore ad un anno con il pantoprazolo sui parametri endocrini della tiroide.

Interferenza con esami di laboratorio
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.

5.5 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massimali si ottengono già dopo una singola dose orale di 20 mg. Le massime concentrazioni sieriche intorno a 1 – 1,5 µg/ml vengono raggiunte in media circa 2,0 - 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 del pantoprazolo alle proteine sieriche è circa del 98%. Il volume di distribuzione è 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 h) 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.

Danno renale
Non è raccomandata una riduzione del dosaggio nei casi in cui il pantoprazolo venga somministrato in pazienti con ridotta 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 3-6 ore ed i valori di AUC aumentino di un fattore pari a 3-5, la massima concentrazione sierica è solo modestamente aumentata di un fattore di 1,3 rispetto a quella dei soggetti sani.

Anziani
Un leggero aumento dei valori di AUC e Cmax 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 Cmax erano nel range dei corrispondenti valori negli adulti.

Dopo somministrazione di singole dosi e.v. di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di 2- 16 anni non si è rilevata alcuna associazione significativa tra la clearance di pantoprazolo e l'età o il peso.
AUC e volume di distribuzione erano in accordo con i dati rilevati per gli adulti.

5.6 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici 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 e fu 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 delle ghiandole tiroidee.
In studi di riproduzione nell'animale, sono stati osservati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg. 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 di pantoprazolo nel feto aumenta subito prima della nascita.

12. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.7 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa
Maltitolo (E 965)
Crospovidone tipo B
Carmellosa sodica
Sodio carbonato anidro (E 500)
Calcio stearato
Rivestimento della compressa
Polivinilalcol
Talco (E 553b)
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Lecitina di soia (E 322)
Ferro ossido giallo (E 172)
Sodio carbonato anidro (E 500)
Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)
Trietil citrato (E 1505)

6.8 Incompatibilità
Non pertinente.

6.9 Periodo di validità
3 anni

6.10 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.11 Natura e contenuto del contenitore
Blister in Alu/Alu. Confezioni contenenti 14 o 28 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

13. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

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

PANTOPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister Alu/Alu - AIC 043720061
PANTOPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister Alu/Alu - AIC 043720034

PANTOPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse in blister Alu/Alu - AIC 043720073

15. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Marzo 2016

16. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Ottobre 2023