

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOLPAZA 40 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Eccipienti con effetto noto:

- sorbitolo: 36 mg/compressa

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Compressa di colore giallo tendente al marrone chiaro, ovale, leggermente biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su*

- Esofagite da reflusso.

*Adulti*

- Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinazione con idonea terapia antibiotica nei pazienti con ulcere associate ad *H. pylori*.
- Ulcera gastrica e duodenale.
- Sindrome di Zollinger Ellison e altre condizioni patologiche ipersecretive.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti e adolescenti dai 12 anni in su*

##### Esofagite da reflusso

Una compressa di NOLPAZA 40 mg al giorno. In alcuni casi, in particolare quando il paziente non ha risposto ad altri trattamenti, la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse al giorno di NOLPAZA 40 mg). Di solito, per il trattamento dell'esofagite da reflusso è necessario un periodo di quattro settimane. Se ciò non fosse sufficiente, solitamente la guarigione sarà ottenuta entro le 4 settimane successive.

*Adulti*

##### Eradicazione di *H. pylori* in combinazione con due idonee terapie antibiotiche

Nei pazienti positivi a *H. pylori* con ulcere gastriche e duodenali, l'eradicazione del germe deve essere raggiunta con una terapia combinata. Si devono seguire le linee-guida locali (raccomandazioni nazionali) in materia di resistenza ai batteri e di utilizzo appropriato e prescrizione di agenti

antibatterici. A seconda del tipo di resistenza, si raccomandano le seguenti combinazioni per l'eradicazione di *H. pylori*:

- a) una compressa di NOLPAZA 40 mg due volte al giorno  
+ 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno  
+ 500 mg di claritromicina due volte al giorno
- b) una compressa di NOLPAZA 40 mg due volte al giorno  
+ 400-500 mg di metronidazolo (o 500 mg di tinidazolo) due volte al giorno  
+ 250-500 mg di claritromicina due volte al giorno
- c) una compressa di NOLPAZA 40 mg due volte al giorno  
+ 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno  
+ 400-500 mg di metronidazolo (o 500 mg di tinidazolo) due volte al giorno

Nella terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di NOLPAZA 40 mg deve essere assunta un'ora prima della cena. Di norma, la terapia combinata è implementata per 7 giorni e può essere prolungata per altri 7 giorni, per una durata totale di due settimane al massimo. Nel caso in cui sia indicato un ulteriore trattamento con il pantoprazolo per assicurare la guarigione delle ulcere, si raccomanda di considerare le dosi consigliate per il trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica.

Ove la terapia combinata non fosse indicata, se per esempio il paziente è risultato negativo ad *H. pylori*, si raccomandano le seguenti dosi per NOLPAZA 40 mg in monoterapia:

#### Trattamento dell'ulcera gastrica

Una compressa di NOLPAZA 40 mg al giorno. In alcuni casi, in particolare quando il paziente non ha risposto ad altri trattamenti, la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse al giorno di NOLPAZA 40 mg). Di solito per il trattamento dell'ulcera gastrica è necessario un periodo di quattro settimane. Se ciò non fosse sufficiente, solitamente la guarigione sarà ottenuta entro le 4 settimane successive.

#### Trattamento dell'ulcera duodenale

Una compressa di NOLPAZA 40 mg al giorno. In alcuni casi, in particolare quando il paziente non ha risposto ad altri trattamenti, la dose può essere raddoppiata (aumento a 2 compresse al giorno di NOLPAZA 40 mg). Di solito l'ulcera duodenale guarisce entro due settimane. Se ciò non fosse sufficiente, solitamente la guarigione sarà ottenuta entro le 2 settimane successive.

#### Sindrome di Zollinger–Ellison e altre condizioni patologiche ipersecretive

Nel trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger–Ellison e di altre condizioni patologiche ipersecretive, la dose iniziale è di 80 mg al giorno (2 compresse di NOLPAZA 40 mg). In seguito la dose può essere aumentata o diminuita a seconda dei casi, sulla base della misurazione della secrezione acida gastrica. Con dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno. Un aumento temporaneo della dose al di sopra di 160 mg di pantoprazolo è possibile, ma non deve essere prolungato più di quanto necessario per tenere adeguatamente sotto controllo l'acidità.

La durata del trattamento della sindrome di Zollinger–Ellison e di altre condizioni patologiche ipersecretive non è limitata e deve essere adattata a seconda delle necessità cliniche.

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

Non è necessario regolare la dose nei pazienti anziani.

##### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (una compressa di pantoprazolo 20 mg). NOLPAZA 40 mg non deve essere utilizzato nell'ambito di un trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave, poichè attualmente non si dispone di dati sulla sicurezza e l'efficacia di NOLPAZA 40 mg nel trattamento combinato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale

Non è necessario regolare la dose nei pazienti con compromissione della funzione renale. NOLPAZA 40 mg non deve essere utilizzato nell'ambito di un trattamento combinato per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con compromissione della funzione renale, poichè attualmente non si dispone di dati sulla sicurezza e l'efficacia di NOLPAZA 40 mg nel trattamento combinato in questi pazienti.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini al di sotto dei 12 anni di età*

NOLPAZA 40 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età, poichè non si dispone di sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età.

#### Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, e devono essere ingerite intere con acqua un'ora prima del pasto.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica grave, gli enzimi epatici devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento con il pantoprazolo, in particolar modo nell'uso a lungo termine. In caso di aumento dei livelli di enzimi epatici, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

#### Terapia combinata

Nella terapia combinata, si consiglia di attenersi a quanto prescritto nei Riassunti delle caratteristiche del Prodotto di tutti i rispettivi medicinali.

#### Neoplasia gastrica

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

Ove si manifestassero sintomi allarmanti (come significativa e involontaria perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) ed in caso di ulcera gastrica sospetta o accertata, la natura maligna deve essere esclusa.

Se i sintomi dovessero persistere nonostante un trattamento adeguato, il paziente dovrà essere sottoposto ad ulteriori analisi.

#### 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

Nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni ipersecretive patologiche che richiedono un trattamento a lungo termine, il pantoprazolo, come tutti i farmaci che bloccano l'acidità,

può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa dell'ipocloridria o dell'acloridria. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti con ridotte riserve corporee e con fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o se si osservano i sintomi clinici del caso.

#### Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, in particolar modo quando si supera un periodo di un anno, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza.

#### Infezioni gastrointestinali batteriche

Il trattamento con NOLPAZA 40 mg compresse gastroresistenti può causare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, causate da batteri come *Salmonella*, *Campylobacter* e *C. difficile*.

#### Ipomagnesiemia

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica 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 all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con PPI 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 Nolpaza. 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 Nolpaza 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.

#### Sorbitolo

NOLPAZA 40 mg contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

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

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

A causa del suo potente effetto di inibizione a lungo termine della secrezione gastrica acida, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri farmaci per i quali il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, come alcuni antimicotici azolici (per es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo ed altri medicinali come erlotinib).

#### Inibitori della proteasi dell'HIV

La somministrazione concomitante di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico quali atazanavir a causa della significativa riduzione della 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. È 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'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 (ad es. 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto laddove vengano somministrate alte dosi di metotressato, ad es. per il cancro e la psoriasi, va considerata una sospensione temporanea del pantoprazolo.

#### Altri studi di interazione

Il 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 farmaci 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 del 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 il pantoprazolo non incide sul metabolismo delle sostanze attive metabolizzate 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 associato alla p-glicoproteina della digossina.

Non si sono osservate interazioni durante la somministrazione concomitante di antiacidi.

Sono stati condotti anche studi di interazione sulla somministrazione concomitante del pantoprazolo e antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina) e non sono state riscontrate 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 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.

Studi sugli animali hanno evidenziato tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NOLPAZA 40 mg durante le gravidanze.

##### Allattamento

Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato l'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione del pantoprazolo nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, la decisione di interrompere l'allattamento al seno o di interrompere/astenersi dalla terapia con NOLPAZA 40 mg deve prendere in considerazione i benefici dell'allattamento al seno per il neonato a fronte dei benefici di NOLPAZA 40 mg per la donna.

##### Fertilità

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

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

Il pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si possono manifestare reazioni avverse come capogiri e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco interessano il 5% circa dei pazienti. Le reazioni più comunemente segnalate sono diarrea e cefalea, entrambe osservate nell'1% circa dei pazienti.

La seguente tabella elenca le reazioni avverse segnalate con il pantoprazolo, classificate a seconda della frequenza:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )
- Rara ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )
- Molto rara ( $< 1/10,000$ )
- Non nota (non stimabile in base ai dati disponibili).

Sulla base di tutte reazioni avverse osservate nella fase post -marketing, non è possibile calcolare la frequenza di tutte le reazioni avverse, che pertanto è indicata come "non nota".

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

##### Lista tabulata delle reazioni avverse

Tabella 1. Reazioni avverse con il pantoprazolo negli studi clinici e nella fase post-marketing

	Pagina 6 di 25
--	----------------

<b>Frequenza</b> <b>Classificazione</b> <b>sistema organo</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Molto rara</b>	<b>Non nota</b>
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			Iperlipidemia ed aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), cambiamenti di peso		Iponatremia Ipomagnesiemia (vedi paragrafo 4.4) Ipopcalcemia associata a ipomagnesiemia; ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti i relativi peggioramenti)	Disorientamento (e tutti i relativi peggioramenti)	Allucinazioni, confusione (soprattutto nei pazienti predisposti, incluso il peggioramento di tali sintomi, se pre-esistenti)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri	Disturbi del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista/ visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea, nausea/vomito, distensione e gonfiore addominale; costipazione; bocca secca; dolore e disagio addominale			
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare, ittero, insufficienza epatocellulare
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash/esantema/eruzioni, 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		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)	Artralgia, mialgia		Spasmi muscolari come effetto degli scompensi elettrolitici
Patologie renali ed urinarie					Nefrite interstiziale (con possibile progressione verso l'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 l'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non si conoscono sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è risultata ben tollerata.

### Gestione

Poiché il pantoprazolo si lega in misura significativa alle proteine, non è dializzabile.

Non vi sono specifiche raccomandazioni terapeutiche, oltre ai trattamenti sintomatici e di supporto, per gli eventuali casi di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica  
Codice ATC: A02BC02

### Meccanismo di azione

Il pantoprazolo è un sostituto benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco bloccando specificatamente le pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene trasformato nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasi, cioè nella fase finale della produzione dell'acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e influisce sia sulla secrezione acida basale che sulla secrezione acida stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la scomparsa dei sintomi si raggiunge entro due settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e inibitori del recettore H<sub>2</sub>, il trattamento con il pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e quindi un aumento della gastrina proporzionalmente 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 inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione con altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso se il prodotto è somministrato per via orale o endovenosa.

I valori della gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con il pantoprazolo. Nell'assunzione a breve termine, di solito tali valori non eccedono i limiti superiori della norma. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Un aumento eccessivo, comunque, si verifica solo in casi isolati. Conseguentemente, in una minoranza dei casi durante il trattamento a lungo termine si è osservato un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, sulla base degli studi condotti fino ad ora, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici riscontrata nell'ambito degli esperimenti condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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.

Sulla base dei risultati degli studi condotti sugli animali, non si può del tutto escludere un'influenza di un trattamento a lungo termine del pantoprazolo superiore ad un anno sui parametri endocrini della tiroide.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene rapidamente assorbito e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge anche dopo una singola dose orale di 40 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime sono pari a 2-3 µg/ml dopo circa 2,5 ore dalla somministrazione, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazione multipla.

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

La biodisponibilità assoluta delle compresse è del 77% circa. L'assunzione concomitante di cibo non ha influenza sull'AUC, sulla concentrazione sierica massima e sulla biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di induzione aumenta con l'assunzione concomitante di cibo.

### Distribuzione

Il legame del pantoprazolo con le proteine sieriche è del 98% circa. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg.

### Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente dal fegato. La via metabolica principale è la demetilazione tramite CYP2C19 con successiva coniugazione con il solfato; le altre vie metaboliche includono l'ossidazione tramite CYP3A4. L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/ora/kg. Si sono verificati rari casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa del legame specifico del pantoprazolo con le pompe protoniche della cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è associata ad una azione di durata molto più lunga (inibizione della secrezione acida).

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

### *Caratteristiche in pazienti/gruppi speciali di soggetti*

#### Compromissione epatica o renale

Non è richiesta alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato in pazienti con compromissione della funzione renale (inclusi pazienti in dialisi). Come nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Solo una piccolissima quantità di pantoprazolo è dializzata. Anche se il metabolita principale ha un'emivita moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e quindi non si verifica accumulo.

Anche se nei pazienti con cirrosi epatica (classi A e B secondo *Child*), i valori di emivita aumentano di 7-9 ore e i valori di AUC aumentano di un fattore di 5-7, la concentrazione sierica massima aumenta solo lievemente di un fattore di 1,5 rispetto ai soggetti sani.

#### Anziani

Il lieve aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  riscontrato in un gruppo di volontari anziani rispetto alle controparti giovani non è clinicamente rilevante.

#### Altre popolazioni speciali

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza dell'enzima funzionale CYP2C19: si tratta dei cosiddetti "metabolizzatori lenti". In queste persone, il metabolismo del pantoprazolo è probabilmente catalizzato principalmente da CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di pantoprazolo 40 mg, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata sei volte più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale ("metabolizzatori veloci"). Le concentrazioni plasmatiche medie al picco hanno subito un aumento del 60% circa. Questi riscontri non hanno implicazioni ai fini della posologia del pantoprazolo.

#### Popolazione pediatrica

In seguito alla somministrazione di dosi orali singole di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, i valori di AUC e  $C_{max}$  sono risultati nell'intervallo dei corrispondenti valori degli adulti.

A seguito della somministrazione di singole dosi ev di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni non si è riscontrata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione concordavano con i dati degli adulti.

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

I dati preclinici non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute e genotossicità.

Nell'ambito di studi di carcinogenicità di due anni condotti nei ratti, sono state riscontrate neoplasie neuroendocrine. In aggiunta, sono state trovate cellule squamose di papilloma a nel prestomaco dei ratti. Il meccanismo con cui i sostituti benzimidazolici causano la formazione di carcinoidi gastrici è stato oggetto di studi approfonditi, sulla base dei quali si può concludere che si tratta di una reazione secondaria agli elevati livelli sierici di gastrina che si manifestano nei ratti durante il trattamento

cronico con alte dosi. Nell'ambito degli studi di due anni condotti su roditori, è stato osservato un aumento del numero di tumori del fegato nei ratti e nelle femmine di topo e ciò è stato interpretato come causa dell'elevato tasso metabolico del pantoprazolo nel fegato.

È stato osservato un lieve aumento di modificazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti che ricevevano la dose più elevata (200 mg/kg). La comparsa di queste neoplasie è associata alle modifiche indotte dal pantoprazolo nella degradazione della tiroxina nel fegato dei ratti. Poiché la dose terapeutica negli uomini è bassa, non sono previsti effetti dannosi a carico delle ghiandole tiroidee.

Negli studi di riproduzione sugli animali, si sono riscontrati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

Gli studi non hanno evidenziato prove di fertilità compromessa o di effetti teratogeni. È stato studiato l'attraversamento della placenta nei ratti e ed è stato riscontrato che esso aumenta nella gestazione avanzata. Conseguentemente, la concentrazione del pantoprazolo nel feto risulta lievemente aumentata prima della nascita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Crospovidone (tipo B)  
Sodio carbonato anidro  
Sorbitolo (E420)  
Calcio stearato

#### Film di rivestimento:

Ipromellosa  
Povidone (K25)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Glicole propilenico  
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato  
Sodiolaurilsolfato  
Polisorbato 80  
Macrogol 6000  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

*Contenitore per compresse in HDPE:*

**Dopo la prima apertura del contenitore, il prodotto deve essere usato entro 3 mesi.**

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

Blister: conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

Contenitore: tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

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

Blister (pellicola OPA/Alluminio/PVC e foglio di alluminio) in una scatola di cartone.  
Confezioni da 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 o 140 compresse gastroresistenti.  
Contenitore HDPE con un gel di silice essiccante in un tappo a vite "tamper evident".  
Confezioni da 250 compresse gastroresistenti.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

I.B.N. Savio S.r.l. – via del Mare, 36 – Pomezia (RM)

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

AIC n. 039115163  
AIC n. 039115148  
AIC n. 039115151  
AIC n. 039115175  
AIC n. 039115187  
AIC n. 039115199  
AIC n. 039115201  
AIC n. 039115213  
AIC n. 039115225  
AIC n. 039115237  
AIC n. 039115249  
AIC n. 039115252  
AIC n. 039115264

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

16/12/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOLPAZA 20 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

- sorbitolo: 18 mg/compressa

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Compressa di colore giallo tendente al marrone chiaro, ovale, leggermente biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su*  
Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.

Tattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso.

*Adulti*

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti e adolescenti dai 12 anni in su*

Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.

La dose orale raccomandata è di 20 mg al giorno (1 compressa gastroresistente di NOLPAZA 20 mg al giorno). La remissione dei sintomi si raggiunge di solito entro 2-4 settimane. Se ciò non fosse sufficiente, la remissione si otterrà entro le 4 settimane successive. Una volta raggiunta la remissione, si può controllare la ricomparsa dei sintomi utilizzando un regime di 20 mg una volta al giorno, quando necessario. Se con il trattamento al bisogno non si riuscisse

a mantenere i sintomi sotto controllo, si può considerare il passaggio a una terapia continuativa.

#### Trattamento a lungo termine e prevenzione delle ricadute dell'esofagite da reflusso

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento di 20 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa gastroresistente di NOLPAZA 20 mg). Se si verifica una ricaduta, la dose potrà essere aumentata a 40 mg di pantoprazolo al giorno. Per questi casi è disponibile NOLPAZA 40 mg compresse gastroresistenti. Dopo la guarigione dalla ricaduta, la dose potrà essere ridotta di nuovo a 20 mg di pantoprazolo.

#### **Adulti**

Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di trattamento continuo con FANS.

La dose orale raccomandata è 20 mg di pantoprazolo al giorno (1 compressa gastroresistente di NOLPAZA 20 mg).

#### Popolazioni di pazienti speciali

##### Anziani

Non è necessario un adattamento della dose nei pazienti anziani.

##### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (vedere paragrafo 4.4).

##### Compromissione renale

Non è necessario un adattamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

##### Popolazione pediatrica

###### Bambini al di sotto dei 12 anni di età

NOLPAZA 20 mg compresse gastroresistenti non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età, poichè non si dispone di sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età.

##### Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, e devono essere ingerite intere con acqua un'ora prima del pasto.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti benzimidazolici, al sorbitolo 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 compromissione epatica grave, gli enzimi epatici devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento con il pantoprazolo, in particolar modo nell'uso a lungo termine. In caso di aumento dei livelli di enzimi epatici, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2).

### Somministrazione in associazione con FANS

L'assunzione di NOLPAZA 20 mg compresse gastroresistenti come terapia preventiva delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitata ai pazienti che necessitano di un trattamento continuativo con FANS e che presentano un rischio maggiore di sviluppare complicazioni gastrointestinali. L'aumento del rischio deve essere valutato in base ai fattori di rischio individuali, per es. età avanzata (> 65 anni), anamnesi di ulcera gastrica o duodenale o emorragia del tratto gastrointestinale superiore.

### Neoplasia gastrica

La risposta sintomatica di pantoprazolo può mascherare i sintomi di neoplasie gastriche e può ritardare la diagnosi. Ove si manifestassero sintomi allarmanti (come significativa e involontaria perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) ed in caso di ulcera gastrica sospetta o accertata, la natura maligna deve essere esclusa. Se i sintomi dovessero persistere nonostante un trattamento adeguato, il paziente dovrà essere sottoposto ad ulteriori analisi.

### 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

Il pantoprazolo, come tutti i medicinali che bloccano l'acidità, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa dell'ipocloridria o dell'acloridria. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti con ridotte riserve corporee o con fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o se si osservano i sintomi clinici del caso.

### Trattamento a lungo termine

Nel trattamento a lungo termine, in particolar modo quando si supera un periodo di un anno, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza.

### Infezioni gastrointestinali batteriche

Il trattamento con NOLPAZA 20 mg può causare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, causate da batteri come *Salmonella*, *Campylobacter* e *C. difficile*.

### Ipomagnesiemia

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica 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 all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con PPI 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 Nolpaza. 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 Nolpaza 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.

### Sorbitolo

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

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

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

A causa del suo potente effetto di inibizione a lungo termine della secrezione acida gastrica, il pantoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri farmaci per i quali il pH gastrico è un importante determinante della disponibilità orale, come alcuni antimicotici azolici (per es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo ed altri medicinali come erlotinib).

### Inibitori della proteasi dell'HIV

La somministrazione concomitante di pantoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico quali atazanavir, a causa della significativa riduzione della 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. È 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'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 (ad es. 300 mg) ed inibitori di pompa protonica aumenta i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto laddove vengano somministrate alte dosi di metotressato, ad es. per il cancro e la psoriasi, va considerata una sospensione temporanea del pantoprazolo.

#### *Altri studi di interazione*

Il 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 farmaci 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 del 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 il pantoprazolo non incide sul metabolismo delle sostanze attive metabolizzate 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 associato alla p-glicoproteina della digossina.

Non si sono osservate interazioni durante la somministrazione concomitante di antiacidi.

Sono stati condotti anche studi di interazione sulla somministrazione concomitante del pantoprazolo con antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina) e non sono state riscontrate 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 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.

Studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di . NOLPAZA 20 mg durante le gravidanza.

#### Allattamento

Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato l'escrezione del pantoprazolo nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pantoprazolo nel latte materno, ma è stata riportata escrezione del pantoprazolo nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, la decisione di interrompere l'allattamento al seno o di interrompere/astenersi dalla terapia con NOLPAZA 20 mg deve prendere in considerazione i benefici dell'allattamento al seno per il neonato ed i benefici di NOLPAZA 20 mg per la donna.

#### Fertilità

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

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari**

Il pantoprazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si possono manifestare reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari.

### **4.9 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse al farmaco interessano il 5 % circa dei pazienti. Le reazioni più comunemente segnalate sono diarrea e cefalea, entrambe osservate nell'1% circa dei pazienti. La seguente tabella elenca le reazioni avverse segnalate con il pantoprazolo, classificate a seconda della frequenza:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )
- Rara ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )
- Molto rara ( $< 1/10,000$ )
- Non nota (non stimabile in base ai dati disponibili).

Per tutte le reazioni avverse segnalate nella fase post-marketing, non è possibile calcolare la frequenza, che pertanto è indicata come "non nota".

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

#### Lista tabulata delle reazioni avverse

Tabella 1. Reazioni avverse con il pantoprazolo negli studi clinici e nella fase post-marketing

<b>Frequenza</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Molto rara</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione sistema organo</b>					
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Agranulocitosi	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia	

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Iperlipidemia ed aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), cambiamenti di peso		Iponatremia Ipomagnesiemia (vedi paragrafo 4.4) Ipocalcemia associata a ipomagnesiemia; ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti i relativi peggioramenti)	Disorientamento (e tutti i relativi peggioramenti)	Allucinazioni, confusione (soprattutto nei pazienti predisposti, incluso il peggioramento di tali sintomi, se pre-esistenti)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea, capogiri	Disturbi del gusto		Parestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi della vista/ visione offuscata		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea, nausea/vomito, distensione e gonfiore addominale; costipazione; bocca secca; dolore e disagio addominale			
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento degli enzimi epatici (transaminasi, $\gamma$ -GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare, ittero, insufficienza epatocellulare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash/esantema/eruzioni, prurito	Orticaria, angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità.  Lupus

					eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	Artralgia, mialgia		Spasmi muscolari come effetto degli scompensi elettrolitici
<b>Patologie renali ed urinarie</b>					Nefrite interstiziale (con possibile progressione verso l'insufficienza renale)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Ginecomastia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia, affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea, edema periferico		

#### Segnalazione delle reazioni avverse

La comunicazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Non si conoscono sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

L'esposizione sistemica fino a 240 mg somministrati per via endovenosa in due minuti è risultata ben tollerata.

### Gestione

Poiché il pantoprazolo si lega in misura significativa alle proteine, non è dializzabile.

Non vi sono specifiche raccomandazioni terapeutiche, oltre ai trattamenti sintomatici e di supporto, per gli eventuali casi di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica: Codice ATC: A02BC02

### Meccanismo di azione

Il pantoprazolo è un sostituto benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco bloccando specificatamente le pompe protoniche delle cellule parietali.

Il pantoprazolo viene trasformato nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali dove inibisce l'enzima  $H^+$ ,  $K^+$  ATPasi, cioè nella fase finale della produzione dell'acido cloridrico nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e influisce sia sulla secrezione acida basale che sulla secrezione acida stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la remissione dei sintomi si raggiunge entro due settimane. Come con altri inibitori della pompa protonica e inibitori del recettore  $H_2$ , il trattamento con il pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità nello stomaco e quindi un aumento della gastrina proporzionalmente 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 inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione con altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso se il prodotto è somministrato per via orale o endovenosa.

I valori della gastrina a digiuno aumentano durante il trattamento con il pantoprazolo. Nell'assunzione a breve termine, di solito tali valori non eccedono i limiti superiori della norma. Durante il trattamento a lungo termine, i livelli di gastrina raddoppiano nella maggior parte dei casi. Un aumento eccessivo, comunque, si verifica solo in casi isolati. Conseguentemente, in una minoranza dei casi durante il trattamento a lungo termine si è osservato un aumento da lieve a moderato del numero delle cellule endocrine specifiche (ECL) nello stomaco (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, sulla base degli studi condotti fino ad ora, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici riscontrata nell'ambito degli esperimenti condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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.

Sulla base dei risultati degli studi condotti sugli animali, non si può del tutto escludere un'influenza di un trattamento a lungo termine del pantoprazolo superiore ad un anno sui parametri endocrini della tiroide.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il pantoprazolo viene rapidamente assorbito e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge anche dopo una singola dose orale di 20 mg. In media, le concentrazioni sieriche massime sono pari a 1-1,5  $\mu\text{g/ml}$  dopo circa 2,0-2,5 ore dalla somministrazione, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazione multipla. La farmacocinetica non varia dopo la somministrazione singola o ripetuta. Nell'intervallo di dosi comprese tra 10 e 80 mg, la cinetica plasmatica del pantoprazolo è lineare sia dopo la somministrazione orale che dopo

quella per via endovenosa. La biodisponibilità assoluta delle compresse è del 77% circa. L'assunzione concomitante di cibo non ha influenza sull'AUC, sulla concentrazione sierica massima e sulla biodisponibilità. Solo la variabilità del tempo di induzione aumenta con l'assunzione concomitante di cibo.

#### Distribuzione

Il legame del pantoprazolo con le proteine sieriche è del 98% circa. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg.

#### Eliminazione

La sostanza viene metabolizzata quasi esclusivamente dal fegato. La via metabolica principale è la demetilazione tramite CYP2C19 con successiva coniugazione con il solfato; le altre vie metaboliche includono l'ossidazione tramite CYP3A4. L'emivita terminale è di circa un'ora e la clearance è di circa 0,1 l/ora/kg. Si sono verificati rari casi di soggetti con eliminazione ritardata. A causa del legame specifico del pantoprazolo con le pompe protoniche della cellule parietali, l'emivita di eliminazione non è associata ad una azione di durata molto più lunga (inibizione della secrezione acida).

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

#### Caratteristiche in pazienti/gruppi speciali di soggetti

##### Compromissione epatica o renale

Non è richiesta alcuna riduzione della dose quando il pantoprazolo viene somministrato in pazienti con compromissione della funzione renale (inclusi pazienti in dialisi). Come nei soggetti sani, l'emivita del pantoprazolo è breve. Solo una piccolissima quantità di pantoprazolo è dializzata. Anche se il metabolita principale ha un'emivita moderatamente ritardata (2-3 ore), l'escrezione è comunque rapida e quindi non si verifica accumulo. Anche se nei pazienti con cirrosi epatica (classi A e B secondo *Child*), i valori di emivita aumentano di 3-6 ore e i valori di AUC aumentano di un fattore di 3-5, la concentrazione sierica massima aumenta solo lievemente di un fattore di 1,3 rispetto ai soggetti sani.

##### Anziani

Il lieve aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  riscontrato in un gruppo di volontari anziani rispetto alle controparti giovani non è clinicamente rilevante.

##### Altre popolazioni speciali

Circa il 3% della popolazione europea presenta una mancanza dell'enzima funzionale CYP2C19: si tratta dei cosiddetti "metabolizzatori lenti". In queste persone, il metabolismo del pantoprazolo è probabilmente catalizzato principalmente da CYP3A4. Dopo la somministrazione di una singola dose di pantoprazolo 40 mg, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata sei volte più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale ("metabolizzatori veloci"). Le concentrazioni plasmatiche medie al picco hanno subito un aumento del 60% circa. Questi riscontri non hanno implicazioni ai fini della posologia del pantoprazolo.

##### Popolazione pediatrica

In seguito alla somministrazione di dosi orali singole di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, i valori di AUC e  $C_{max}$  sono risultati nell'intervallo dei corrispondenti valori degli adulti.

A seguito della somministrazione di singole dosi ev di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni non si è riscontrata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione concordavano con i dati degli adulti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute e genotossicità.

Nell'ambito di studi di carcinogenicità di due anni condotti nei ratti, sono state riscontrate neoplasie neuroendocrine. In aggiunta, sono state trovate cellule squamose di papilloma nel prestomaco dei ratti. Il meccanismo con cui i sostituti benzimidazolici causano la formazione di carcinoidi gastrici è stato oggetto di studi approfonditi, sulla base dei quali si può concludere che si tratta di una reazione secondaria agli elevati livelli sierici di gastrina che si manifestano nei ratti durante il trattamento cronico con alte dosi.

Nell'ambito di studi di due anni condotti su roditori, è stato osservato un aumento del numero di tumori del fegato nei ratti e nelle femmine di topo e ciò è stato interpretato come causa dell'elevato tasso metabolico del pantoprazolo nel fegato.

È stato osservato un lieve aumento di modificazioni neoplastiche della tiroide nel gruppo di ratti che ricevevano la dose più elevata (200 mg/kg). La comparsa di queste neoplasie è associata alle modifiche indotte dal pantoprazolo nella degradazione della tiroxina nel fegato dei ratti. Poiché la dose terapeutica negli uomini è bassa, non sono previsti effetti dannosi a carico delle ghiandole tiroidee.

Negli studi di riproduzione sugli animali, si sono riscontrati segni di lieve fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg.

Gli studi non hanno evidenziato prove di fertilità compromessa o di effetti teratogeni. È stato studiato l'attraversamento della placenta nei ratti e ed è stato riscontrato che esso aumenta nella gestazione avanzata. Conseguentemente, la concentrazione del pantoprazolo nel feto risulta lievemente aumentata prima della nascita.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Crosprovidone (tipo B)  
Sodio carbonato anidro  
Sorbitolo (E420)  
Calcio stearato

#### Film di rivestimento:

Ipromellosa  
Povidone (K25)

Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Glicole propilenico  
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato  
Sodilaurilsolfato  
Polisorbato 80  
Macrogol 6000  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

*Contenitore per compresse in HDPE:*

Dopo la prima apertura del contenitore, il prodotto deve essere usato entro 3 mesi.

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

Blister: conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

Contenitore: tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

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

Blister (pellicola OPA/Alluminio/PVC e foglio di alluminio) in una scatola di cartone.

Confezioni da 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 e 140 compresse gastroresistenti.

Contenitore HDPE con un gel di silice essiccante in un tappo a vite "tamper evident PP".

Confezioni da 250 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

I.B.N. Savio S.r.l. – via del Mare, 36 – Pomezia (RM)

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

AIC n. 039115023

AIC n. 039115011  
AIC n. 039115035  
AIC n. 039115047  
AIC n. 039115050  
AIC n. 039115062  
AIC n. 039115074  
AIC n. 039115086  
AIC n. 039115098  
AIC n. 039115100  
AIC n. 039115112  
AIC n. 039115124  
AIC n. 039115136

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

16/12/2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco