

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

PANTOFIR 20 mg compresse gastroresistenti

1 . DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PANTOFIR 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente contiene 20 mg di Pantoprazolo (corrispondenti a 22.58 mg di pantoprazolo sodico sesquidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa di colore giallo chiaro, di forma ellittica, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLNICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Sintomi da reflusso gastroesofageo.

Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso.

Adulti

Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori 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

Le compresse non devono essere masticate o frantumate, e devono essere degluite intere con un po' di acqua 1 ora prima di un pasto.

Dose raccomandata

Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre

Sintomi da reflusso gastroesofageo

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa gastro resistente di PANTOFIR 20 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene generalmente entro 2-4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, il sollievo dei sintomi si otterrà, normalmente, entro ulteriori 4 settimane.

Una volta ottenuto il sollievo dei sintomi si può controllare il ripresentarsi dei sintomi utilizzando, quando necessario, un trattamento al bisogno con 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui con la somministrazione al bisogno non può essere mantenuto un soddisfacente controllo dei sintomi andrebbe valutato il passaggio ad una terapia continuativa.

Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso

Per il trattamento a lungo termine, si raccomanda una dose di mantenimento con una compressa gastroresistente di PANTOFIR 20 mg al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso recidiva. Per questi casi è disponibile PANTOFIR da 40 mg. Dopo guarigione della recidiva la dose ridotta nuovamente a 20 mg di pantoprazolo.

Adulti

Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS.

La dose raccomandata per somministrazione orale è di una compressa gastroresistente di PANTOFIR 20 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Bambini al di sotto dei 12 anni di età

L'uso di PANTOFIR non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età a causa dei dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia in questa fascia d'età.

Compromissione epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 PANTOFIR 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori 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, quali l'età avanzata (>65 anni), l'anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale o per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

In presenza di sintomi allarmanti

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 l'ulcera gastrica, la natura maligna deve essere esclusa, in quanto il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

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

Co-somministrazione con atazanavir

Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir con gli inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (es. carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir. Non si deve superare una dose di pantoprazolo di 20 mg al giorno.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

In pazienti affetti da Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni di ipersecrezione patologiche che richiedono un trattamento a lungo termine, pantoprazolo, come tutti i farmaci 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 protonica (PPI), aumenti la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con PANTOFIR può portare ad un leggero incremento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri quali Salmonella, Campylobacter e Clostridium 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, 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.**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 Pantofir. 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali

A causa dell'inibizione marcata e di lunga durata della secrezione acida gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di farmaci la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico, es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali come erlotinib.

Medicinali anti-HIV (atazanavir)

La co-somministrazione di atazanavir e di altri farmaci anti-HIV il cui assorbimento è pH-dipendente con inibitori della pompa protonica, può portare ad una riduzione sostanziale della biodisponibilità di questi medicinali anti-HIV e può modificare l'efficacia di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione degli inibitori della pompa protonica con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

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

Metotressato

L'uso concomitante di metotressato ad alto dosaggio (ad esempio 300 mg) e degli inibitori di pompa protonica è stato segnalato per aumentare i livelli di metotressato in alcuni pazienti. Pertanto, in condizioni dove vengono utilizzate alte dosi di metotressato, per esempio il cancro e la psoriasi, può essere necessario considerare una sospensione temporanea di pantoprazolo.

Altri studi di interazione

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 che 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.

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), o non interferisce con l'assorbimento della digossina mediato dalla p-glicoproteina.

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

Sono stati anche condotti studi di interazione somministrando contemporaneamente pantoprazolo con i relativi antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina). Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti.

4.6-Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. PANTOFIR non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione nel latte materno umano. Pertanto, una decisione se continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con PANTOFIR deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con PANTOFIR per le madri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 (ADRs). Le ADRs più comunemente riportate sono diarrea e mal di testa, entrambe riscontrabili in circa l'1% dei pazienti.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse riportate con pantoprazolo, disposte secondo la seguente classificazione di frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per tutte le reazioni avverse rilevate nell'esperienza post-marketing, non è possibile stabilire alcuna frequenza di Reazione Avversa e quindi esse sono indicate con frequenza "non nota". All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

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

| Frequenza Classificazione per sistemi e organi | 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 e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni di peso | | Iponatriemia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); Ipcalcemia in associazione con ipomagnesemia, Ipokalemia |
| Disturbi psichiatrici | Disturbi del sonno | Depressione (e tutte le forme aggravate) | Disorientamento (e tutte le forme aggravate) | Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza) |
| Patologie del sistema nervoso | Mal di testa; Capogiro | Patologie del gusto | | Parestesia |
| Patologie dell'occhio | | Disturbi nella visione/Visione offuscata | | |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea; Nausea/vomito; 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 | 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, e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4) | Artralgia; Mialgia | | Spasmo muscolare, come conseguenza di alterazione del numero di elettroliti |

| | | | | |
|--|---------------------------------------|---|--|--|
| Patologie renali e urinarie | | | | Nefrite interstiziale (con possibile progressione ad insufficienza renale) |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | Ginecomastia | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Astenia; Affaticamento e malessere | Aumento della temperatura corporea; Edema periferico | | |

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 richiesta di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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, ad esclusione di 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, con azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali.

Pantoprazolo viene convertito nella sua forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali, ove inibisce l'enzima H⁺/K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente ed interessa la secrezione acida sia basale sia stimolata. Nella maggior parte dei pazienti la sintomatologia si risolve in due settimane.

Analogamente ad altri inibitori della pompa protonica e ad inibitori del recettore H₂, il trattamento con pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina, in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile.

Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso dopo somministrazione del prodotto sia per via orale sia endovenosa.

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 maggioranza dei casi, i livelli di gastrina raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi, si osserva nello stomaco un aumento, da lieve a moderato, del numero di cellule

endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, In base agli studi sinora eseguiti, non è stata osservata nell'uomo la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

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

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 ha influenzato l'AUC, la massima concentrazione sierica e quindi la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time sarà aumentata dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

Il legame di pantoprazolo alle proteine sieriche è di circa il 98%. Il volume di distribuzione è di circa 0,15 l/kg.

Eliminazione

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. 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 il solfato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 h) non è molto più prolungata di quella di pantoprazolo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari di soggetti

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

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.

Bambini

Dopo somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg di pantoprazolo a bambini di 5-16 anni di 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 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 2 anni nei ratti sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, nella parte anteriore dello stomaco dei ratti si sono trovati papillomi a cellule squamose. Il meccanismo con cui i derivati benzimidazolici inducono la formazione di carcinoidi gastrici è stato accuratamente studiato e permette di concludere che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico con dosi elevate. Negli studi a due anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina ed è stato attribuito alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato. Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica nell'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti dannosi a carico della ghiandola tiroidea. In 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 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: Mannitolo (E421), sodio carbonato anidro, sodio amido glicolato, acido metacrilico copolimero, calcio stearato;

Rivestimento primario: ipromellosa, titanio diossido (E171), talco, macrogol (PEG 400), sodio-lauril-solfato;

Rivestimento secondario: acido metacrilico-etilacrilato copolimero dispersione 30%, glicole propilenico, ossido di ferro giallo (E172), titanio diossido (E171), talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al

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

Farto Srl – Farmaco Biochimico Toscano

Viale Alessandro Guidoni, 97

50127 Firenze – Italia

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

PANTOFIR "20 mg compresse gastroresistenti" , 14 Compresse AIC n. 042643015

PANTOFIR "20 mg compresse gastroresistenti" , 28 Compresse AIC n. 042643039

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 26 Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA di Ottobre 2016